FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1966

THÈSE

POUR LE

n° 763

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Françoise, Marcelle GUILLIEN

née le 11 avril 1937 à Viroflay (S. et O.)

Interne des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

LES ANEMIES MEGALOBLASTIQUES DE L'ENFANT PAR AVITAMINOSE B_{12} PRIMITIVE

Président : Mr. R. TURPIN, Professeur

EDITIONS A.G.E.M.P. — 8, RUE DANTE - PARIS-Ve

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN

1/1/1966

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN . . . . . Georges BROUET.

1er ASSESSEUR . . . . . Daniel BARGETON

2e ASSESSEUR . . . . . Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
—	POLONOVSKI (J.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DOGNON (A.)
—	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	DENOIX (P.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
—	KUSS (R.)
—	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Gl.)
—	BRICAIRE (H.)
—	PÉQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	N...
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
—	LEVY (Mlle J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)

	MM.
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) **Professeurs à titre personnel :**

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.) / DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Histologie	COUJARD (R.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.) / RICHET (G.)
Physiologie	DEJOURS (P.) / ROUCAYROL (J.-Cl.) / SCHERRER (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.) / GOUGEROT (L.) / TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) **Professeurs titulaires :**

		MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		SOULIÉ (P.)
— — (Boucicaut)		LENÈGRE (J.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	—	N...
	Cochin	LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — (Foch)		PADOVANI (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)		DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)		TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques medicales	Bicêtre	DEPARIS (M.)
	Broussais	MILLIEZ (P.)
	Cochin	BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Lariboisière	SÈZE (S. de)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
	Saint-Antoine	BOUDIN (G.)

MM.

Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales — Saint-Antoine	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
— — (Cochin)	BREGEAT (P.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
— — (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	DOMART (A.)
— — (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
— — (Pitié)	RAMBERT (P.)
— — (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)

b) **Professeurs à titre personnel :**

Hématologie	ANDRÉ (R.)
	BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
Médecine	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	CABROL (Ch.)
	GROSSIORD (A.)
	LAMBLING (A.)
	LAUNAY (Cl.)
	PAYET (M.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F
	WORMS (R.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE F.
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pédiatrie	POLONOVSKI (Cl.)
	ROYER (P.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
	MEYER (A.)
Rhumatologie	DELCARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.
Anatomie pathologique	BOUYGOU (Ch.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.) GONNARD (P.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (S.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Physique médicale	COURSAGET (J.) GREMY (F.)
Physiologie	GIRARD (Fr.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV. — PROFESSEUR ASSOCIÉ

Statistique médicale et épidémiologique	SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseillers administratifs	Mlle CHAINTREUIL (G.) M. FAYE (R.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque. Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.),
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mes Parents,

A mon Mari,

A mes Fils.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544318_0042

A mon Maître Monsieur le Professeur Raymond TURPIN

Professeur de Clinique Médicale des Enfants,
Médecin de l'Hôpital des Enfants Malades,
Membre de l'Institut,
Membre de l'Académie de Médecine,
Officier de la Légion d'Honneur,

qui a bien voulu accepter la
présidence de cette thèse.

Qu'il trouve ici le témoignage
de ma respectueuse gratitude.

A Monsieur le Professeur Agrégé R. GORIN

Médecin des Hôpitaux,

qui m'a amicalement conseillée et dirigée dans l'élaboration de ce travail.

Qu'il soit assuré de ma sincère reconnaissance.

A mes maîtres dans les hôpitaux :

INTERNAT :

Docteur BOLGERT
Professeur CATHALA
Docteur KAPLAN
Professeur LAFOURCADE
Docteur LIEVRE
Professeur NETTER
Professeur SERINGE
Professeur TURPIN

EXTERNAT :

Professeur HUGUIER
Docteur SALLET

INTRODUCTION

Depuis une trentaine d'années, on connaît l'existence d'anémies mégaloblastiques dans la première enfance, mais leur rareté relative et leur pathogénie imprécise empêchèrent longtemps une compréhension et une classification correctes.

C'est vers 1946 que fut individualisé le groupe des anémies nutritionnelles de l'enfant, liées essentiellement à une carence en acide folique.

Par contre, la réalité de l'anémie pernicieuse ou anémie de Biermer fut longtemps discutée chez l'enfant : BLACKFAN et DIAMOND, dans leur Atlas d'Hématologie Infantile, considèrent encore en 1944 "qu'il n'y a aucun désordre hématologique de l'adulte qui ne puisse être observé chez l'enfant sauf l'anémie pernicieuse".

La difficulté venait de ce que l'on voulait appliquer à l'enfant les critères exigés chez l'adulte : l'anémie de Biermer, liée à une absence de facteur intrinsèque dans le suc gastrique, étant définie comme une anémie macrocytaire avec :

- mégaloblastose médullaire,
- achlorhydrie histamino-résistante et lésions de gastrite atrophique chronique, tenues pour responsables de la perte du facteur intrinsèque.
- répondant par une poussée réticulocytaire spécifique à l'extrait de foie,
- et nécessitant un traitement continu pour maintenir une rémission.

En effet, si quelques cas (104-32-103) semblaient réunir tous ces critères, y compris l'achlorhydrie gastrique, la plupart des autres cas ne présentaient aucune anomalie gastrique fonctionnelle ou anatomique.

REISNER (111) en I95I, pour la première fois, insiste sur le fait que l'achlorhydrie n'est pas un trait nécessaire de l'A.P. chez l'enfant et réunit 12 cas auxquels il ajoute 4 cas personnels répondant aux critères suivants :

- anémie mégaloblastique ;
- réponse réticulocytaire spécifique à l'extrait de foie et à la vitamine B 12 ;
- rechute à l'arrêt du traitement;
- exclusion des autres causes d'anémies mégaboblastiques

Mais en I956, STEVENSON (127) ne retient que 5 (91- 111 - 8 - 104) des 16 cas de REISNER, car il exige une démonstration de l'absence du FI et une exclusion rigoureuse des autres causes d'anémies mégaloblastiques, en particulier d'un syndrome de malabsorption intestinale. Il ajoute à ces 5 cas, un cas personnel bien établi.

Mac IVER en I962 (82) réunit 12 cas d'Anémies pernicieuses infantiles (104- 8 - 111 - 112 - 91 - 127 - 48 - 78 - 75 - 26) en exigeant les mêmes critères que STEVENSON.

Ce nombre paraît très restreint. En fait, des explorations incomplètes ont fait éliminer de nombreux cas publiés depuis I937, dont certains sont sans doute d'authentiques anémies pernicieuses (16 - 29 - 32 - 33 - 47 - 66 - 68 - 69 - 79 - 97 - 99 - 103 - 140).

Si, depuis CASTLE, l'absence de FI était tenue pour responsable de l'anémie pernicieuse chez l'adulte comme chez l'enfant, les explorations par la vitamine B 12 marquée permirent (I95I - 1955) de la mettre en évidence de façon indiscutable : l'absorption de la B 12 * redevient normale si on fait absorber au ^{B}iermérien du FI en même temps que la vitamine B 12 *.

Ces explorations isotopiques permirent ainsi de montrer chez l'enfant l'existence, à côté de l'A.P. authentique avec absence de FI, d'un certain nombre de cas où l'adjonction de FI ne normalisait pas l'absorption de la B 12.

En effet, en I960, IMERSLUND d'une part (62) et GRASBECK (46) d'autre part, ont décrit de façon indépendante, une nouvelle anémie mégaloblastique primitive, de la première enfance, caractérisée par :

- une protéinurie permanente;
- une malabsorption spécifique de la vitamine B 12 (toute cause de malabsorption générale ayant été éliminée) ;
- une sécrétion normale de FI.

Une observation de NAJMAN publiée en I952 (96) répond à ces critères, mais une malabsorption générale n'a pas été éliminée. Cependant certains auteurs (73 - 74) ont proposé d'appeler cette anémie maladie d' IMERSLUND - NAJMAN - GRASBECK).

A la suite des publications d'IMERSLUND et de GRASBECK, d'anciens cas classés comme anémies de BIERMER et étudiés par la vitamine B 12 se révélèrent être en fait des malabsorptions spécifiques de la vitamine B 12 (74 - 125) ou anémies d' IMERSLUND - NAJMAN - GRASBECK .

En I964, SPURLING (125) réunit dans la littérature :

- 11 cas d'anémies de BIERMER infantiles
- 18 cas d'anémies d' IMERSLUND - NAJMAN - GRASBECK ou malabsorption spécifique de la vitamine B 12.

Nous-même, ayant eu l'occasion d'observer un nouveau cas de malabsorption spécifique de la vitamine B 12, avons réuni en I965 (cf. fig. 1) :

- 16 cas d'anémies de BIERMER infantiles,
- 21 cas d'anémies d' IMERSLUND-NAJMAN-GRASBECK auxquels on peut ajouter notre cas personnel.

Les critères exigés pour les cas retenus ayant été les suivants :

- existence chez l'enfant d'une anémie mégaloblastique;
- réponse spécifique au traitement par l'extrait de foie et la vitamine B 12.;

- rechute en cas d'arrêt du traitement;
- démonstration directe de la malabsorption de la vitamine B 12;
- démonstration de la présence ou de l'absence de FI;
- absence de toute cause de malabsorption générale.

Nous nous proposons dans cette thèse d'étudier ces deux types d'anémies mégaloblastiques primitives de l'enfant.

Nous exposerons d'abord notre observation personnelle de malabsorption spécifique de la vitamine B 12 ou anémie d'IMERSLUND-NAJMAN-GRASBECK, puis étudierons successivement :

- les étapes du diagnostic d'une anémie mégaloblastique de l'enfant ;
- les anémies mégaloblastiques par avitaminose B 12 primitive: la première partie de ce travail étant consacrée à l'anémie de BIERMER infantile, la seconde partie à la malabsorption spécifique de la vitamine B 12.

OBSERVATION PERSONNELLE

D'ANEMIE D'IMERSLUND— NAJMAN - GRASBECK

L'enfant Claudine S..., 34 mois, d'origine tunisienne, vivant en France depuis sa naissance, entre dans le service le 5 septembre I964 pour une albuminurie découverte 15 jours auparavant, accompagnée d'une asthénie et d'une pâleur intense.

L'interrogatoire de la mère révèle qu'en dehors d'une rhinopharyngite à l'âge de 16 mois et d'une stomatite à 18 mois, l'enfant a été bien portante jusqu'à l'âge de 30 mois.

Depuis mai I964, elle a présenté plusieurs épisodes de pollakiurie et dysurie pendant quelques jours, cédant spontanément ou après administration de sulfamide urinaire. Les urines étaient claires, aucun examen cytobactériologique n'a été pratiqué.

En Juin I964, une recherche d'albumine urinaire avant un rappel de vaccination DT polio, est négative.

Le 20 Août I964, la constatation, au réveil, d'un oedème des paupières et du dos des mains fait découvrir une albuminurie dont le taux est de I gr/l sur l'échantillon examiné. La persistance de cette albuminurie accompagnée d'une asthénie intense, d'une pâleur marquée et la survenue d'une épistaxis font hospitaliser l'enfant au bout de I5 jours.

Antécédents

- la grossesse et l'accouchement ont été normaux
- le poids de naissance de 3 k 100
- l'enfant a été nourrie au lait concentré sucré pendant 6 mois,

Les légumes ont été introduits dans le régime vers 6 mois, la viande vers 15 mois, Claudine l'a refusée et n'en mange que rarement. L'alimentation est donc déséquilibrée : pauvre en viande, oeufs, poissons, fruits, essentiellement à base de légumes,

pâtes, riz, confitures, lait, fromage.

- elle n'a jamais reçu de médications vitaminiques,
- le développement psycho-moteur est normal,
- le développement staturo-pondéral est harmonieux mais un peu inférieur à la normale (à 34 mois le poids est de 11 kg 800, la taille de 87 cm; la normale étant de 13 kg 3. $\pm$ 1,3 et 91,5 cm $\pm$ 3,2).
- Il n'y a jamais eu de troubles digestifs
- Il est difficile de préciser la date d'installation de l'anémie, la mère a toujours trouvé sa fille pâle et dit n'avoir pas constaté d'accentuation récente de la pâleur.

A l'entrée dans le service :

- l'enfant est très abattue, indifférente mais consciente d'une pâleur extrême avec reflet jaunâtre étant donné le teint mat racial et décoloration des lèvres et des muqueuses.
- Il n'y a pas de subictère,
- quelques ecchymoses sont visibles sur les crêtes tibiales, il n'y a pas de purpura ni d'hémorragies.
- la gorge est normale, mais la langue est rouge, lisse, dépapillée et paraît douloureuse.
- Il n'y a pas d'adénopathies, le foie est de volume normal, la rate non perçue.
- pas d'oedèmes,
- l'examen cardiaque note une tachycardie et un souffle systolique qui disparaîtra après la réparation de l'anémie,
- l'examen neurologique est normal,
- on note un strabisme convergent.

I - Bilan hématologique

La numération-formule sanguine pratiquée en urgence montre une anémie intense avec leucopénie et thrombopénie.

- G.R. : 1.460.000 mm^3
- avec anisocytose, poikylocytose, anisochromie,
- hémoglobine : 3,50 g %
- valeur globulaire : 0,86
- réticulocytes : 1,1 %

- G.B. : 2.000/mm^3
- 23 % polynucléaires neutrophiles
- 2 % polynucléaires éosinophiles
- 1 % polynucléaires basophiles
- 71 % lymphocytes
- 2 % monocytes
- plaquettes : 80.000/mm^3

Une transfusion de sang isogroupe (B; Rh+) de 200 cc est faite immédiatement après prélèvements sanguins pour :

- dosage de la bilirubine : 5 mg/l
- électrophorèse de l'hémoglobine : normale.

L'enfant reçoit les deux jours suivants deux transfusions de 200 et 250 cc Un bilan plus complet est pratiqué les jours suivants :

- un médullogramme (pratiqué le lendemain de la première transfusion) montre une moëlle assez riche, avec une légère élévation des formes blastiques, mais surtout une mégaloblastose avec troubles de la maturation. Il y a d'assez nombreuses mitoses. Certaines hématies présentent une basophilie ponctuée. L'anisocytose porte également sur les éléments de la série blanche (présence de macrogranulocytes) Absence de mégacaryocytes.

- cellules blastiques indifférenciées		8 %
- myéloblastes	0,50	
promyélocytes	5	
myélocytes neutrophiles	8	
" éosinophiles	3	
Métamyélocytes neutrophiles	5,50	34,50 %
" éosinophiles	2	
Polynucléaires neutrophiles	9	
" éosinophiles	1,50	
- Grands lymphocytes	10	17,50 %
Petits lymphocytes	7,50	
- Monocytes	3	3,50 %
- Plasmocytes	0,50	
- Promégaloblastes	3	
Mégaloblastes basophiles	13	
" polychromatophiles	12,50	36,50 %
" acidophiles	8	

Le diamètre globulaire moyen est de :

- 6,99 μ (après la première transfusion) donc normal, mais il y a une très grande dispersion des valeurs des diamètres mesurés : 7,83 μ donc légère macrocytose (N : 7,5 $\mu \pm 0,3$), un mois après la dernière transfusion et avant tout traitement par la vitamine B 12.

Après deux transfusions :

- volume corpusculaire 106 μ^3 (N : 87 à 90)
- charge corpusculaire en Hb 31,8 $\mu\mu g$ (N :27 à 31)
- concentration en Hb % 30 g (N : 32 à 36)
- indice de segmentation des polynucléaires 2,79 (N : 2,9 à 3)
- fer sérique 140 γ% (N : 100 à 130)

II - Bilan rénal

Il existe une protéinurie permanente, discrète, inférieure en règle à 1 gr/l, soit 0,10 - 0,60 g/24 heures. Elle est isolée, sans infection urinaire ni insuffisance rénale.

- Débit d'Addis :

0 leucocyte/min.
0 hématie/min.

- examens cyto-bactériologiques des urines : normaux
- urée sanguine : 0,42 - 0,25 - 0,24 g/l
- urographie intraveineuse normale
- épreuve de Volhard normale : 1002 - 1027
- électrophorèses des protides urinaires :

• albumine	52,5 %
• $\alpha 1 + \alpha 2$ globulines	12,7 %
• $\beta +$ γ globulines	34,8 %

- chromatographie des acides aminés urinaires : normale.
- pas de syndrome biologique de néphrose : protides 71,5 g/l lipides 6,5 g/l - cholestérol total 1,56 g/l.
- Electrophorèse des protides plasmatiques : normale en dehors d'une baisse des $\alpha 2$ globulines.

III - Explorations gastriques

Une étude de la sécrétion gastrique après histamine montre la présence de suc gastrique avec :

- acidité totale : 0,98 g/l - 27 mEq/l
- acidité libre : 0,65 g/l - 18 mEq/l

pH < 3,8

- l'examen radiologique de l'estomac après repas baryté est normal.

- biopsie gastrique : le prélèvement a intéressé la muqueuse et la muscularis mucosae. Au niveau de la muqueuse, l'épithélium de surface est normal, sans ulcération sans anomalie cytologique. Les tubes glandulaires ont une morphologie normale et paraissent avoir une activité sécrétoire normale. L'ensemble de la muqueuse n'est pas atrophique, on ne voit pas de phénomènes inflammatoires. La muscularis-mucosae est normale dans sa forme et dans son épaisseur.

Conclusion : on ne trouve sur ce fragment de biopsie gastrique aucun caractère pathologique (Pr. Agrégé BOCQUET).

IV - Explorations intestinales

- La recherche de parasites dans les selles est deux fois négative, et montre une autre fois quelques kystes de GIARDA.

- L'examen radiologique du grêle et du colon est normal
- il n'y a pas de sang dans les selles.
- dosage des graisses :

selles des 24 h : poids 103 g
graisses : 0,57 g/24 h

- pH des selles : 5,5
- activité trypsique :

positive au 1/5
partiellement positive au 1/15
négative au 1/30

- Test au xylose (7,55 g xylose per os)

24 % de la dose administrée sont éliminés dans les urines des 5 premières heures,

2,7 % dans les urines des 4 heures suivantes.

- Epreuve d'hyperglycémie provoquée (23 g glucose per os)

Méthode à la glucose oxydase,	à jeun :	0,46 g %
	après 30'	0,80
	" 60'	0,92
	" 1 h 30	0,80
	" 2 h	0,92
	" 3 h	0,73

- Epreuve d'iodurie provoquée (1 cc huile iodée per os)
élimination urinaire : normale

- Biopsie jéjunale : le fragment de muqueuse prélevé est normal

Le résultat normal de ces divers examens élimine la possibilité d'une malabsorption digestive.

V - Explorations complémentaires

- Les radiographies osseuses sont normales, il n'y a pas de signes d'avitaminose C ni de rachitisme.

- L'examen du fond d'oeil est normal,
- l'E.E.G. est normal

Test à l'histidine :

- avant traitement : élimination très importante de FIGLU (acide formiminoglutamique)

220 mg/12 h - 692 mg/12h/1,73 m^2
(N < 55 mg/12 h/1,73 m^2)

- 15 jours après administration de 2 000 γ de B 12 l'excrétion se normalise

8 mg/12 h
27 mg/12 h/1,73 m^2

Au terme de ces examens, on avait affirmé l'existence d'une anémie mégaloblastique indépendante de toute malabsorption intestinale. Certes, on pouvait encore discuter l'origine carentielle de l'anémie, étant donné la pauvreté du régime de l'enfant en protides animaux, mais :

- il n'y avait pas de signes de dénutrition, le développement staturo-pondéral ne se situait qu'à la limite inférieure de la normale;

- la fratrie bien que recevant le même type d'alimentation était indemne;

- la protéinurie n'était pas expliquée.

VI - Les épreuves d'absorption de la vitamine B 12 marquée. (Pr. Agr. NAJEAN - Laboratoire des isotopes - Sce Pr. Jean BERNARD - Saint Louis) devaient permettre d'affirmer le caractère primitif de l'anémie mégaloblastique et de préciser son type.

- Le test de SCHILLING (19 X 64) pratiqué avec la seule administration de vitamine B 12 - Co^{58} montre une excrétion urinaire très basse de B 12 :

0,50 %

- Le test de SCHILLING (27-X-64) pratiqué avec adjonction de FI ne montre pas de modification de l'absorption, l'excrétion urinaire de B 12 n'est que de :

0,55 %

Cette double épreuve confirme l'existence d'un trouble de l'absorption de la vitamine B 12 et montre que celui-ci n'est pas lié à un déficit en FI. Il ne s'agit donc pas d'une anémie de Biermer infantile, mais d'une anémie d'IMERSLUND-NAJMAN-GRASBECK caractérisée par une malabsorption spécifique de la vitamine B 12 avec protéinurie.

Evolution

- Avant toute administration de vitamine B 12, les transfusions initiales ont permis une réparation temporaire de l'anémie, de la leucopénie et de la thrombopénie :

- Le 29 - IX - 64 la NFS montre en effet :

G.R. : 3.320.000
G.B. : 5.000, polynucléaires neutrophiles : 39 %
plaquettes : 200.000

mais le taux des réticulocytes reste très bas : 0,1 %.

- et quinze jours plus tard l'anémie et la leucopénie sont réapparues :

G.R. : 2 450 000
G.B. : 2 800

Lors du premier test de SHILLING (19 X 64) l'enfant reçoit 2 000 γ de vitamine B 12 naturelle IM, on assiste alors à une crise réticulocytaire spectaculaire les jours suivants, puis à la réparation progressive de l'anémie (cf tableau 1 et fig 1) et à la disparition de la mégaloblastose médullaire. L'enfant reçoit à nouveau 2.000 γ de B 12, lors du deuxième test de SCHILLING avec FI, pratiqué huit jours après le premier. Elle sort le 29.X.64 du service en bon état général, mais la protéinurie persiste, modérée, autour de 0,50 g/24 h non influencée par une dernière injection de 1.000 γ de B 12 le 21.XII.64.

L'enfant est suivie régulièrement chaque mois : 3 semaines après la première injection de vitamine B 12 l'anémie est complètement réparée, la glossite ne disparaît totalement qu'après 3 mois. Après plus d'un an d'observation, Claudine est en très bon état général, sa croissance staturo-pondérale est normale (en un an elle a pris 3 kg 200 et 8 cm) le taux des globules rouges reste aux environs de 4 millions (cf fig. 2) mais la protéinurie est inchangée quoique discrète (0,30 - 0,50 g/24 h) comme c'est souvent le cas dans l'anémie d'IMERSLUND-NAJMAN GRASBECK .

Enquête familiale

La famille se compose :

- des parents : bien portants, non consanguins, tous deux d'origine tunisienne.
- un frère de 5 ans
- une soeur de 4 ans — bien portants
- une soeur de 8 mois

Pour chaque membre de la famille : la numération formule sanguine et le diamètre globulaire sont normaux, la recherche d'une albuminurie est négative. Un test de SCHILLING a été proposé mais refusé.

En résumé :

Découverte chez une enfant de 34 mois, à l'occasion d'une albuminurie, d'une anémie mégaloblastique par malabsorption spécifique de la vitamine B 12. Les explorations digestives ayant éliminé une malabsorption générale, la malabsorption spécifique a été démontrée par un test de SCHILLING à la vitamine B 12 - Co^{58} qui montre une excrétion urinaire très basse de B 12 (0,50 %) ne remontant pas malgré l'adjonction de FI (0,55 %).

Il s'agit donc d'un nouveau cas d'anémie d' IMERSLUND-MAJMAN-GRASBECK caractérisée par une malabsorption spécifique de la vitamine B 12 avec protéinurie. Celle-ci est modérée : 0,20 - 0,50 g/24 h, mais permanente. L'électrophorèse a montré que les protéines urinaires composées d'albumine (52,5 %) α 1 et α 2 globulines (12,70 %) et β et γ globulines (34,8 %). Les épreuves fonctionnelles rénales sont normales.

Le traitement vitaminique a eu un effet spectaculaire sur l'anémie, mais, comme c'est la règle dans cette maladie, la protéinurie persiste, inchangée, sans insuffisance rénale, après plus d'un an d'observation.

TABLEAU 1 - CLAUDINE S... : EVOLUTION HEMATOLOGIQUE APRES TRAITEMENT VITAMINIQUE

	G.R. Million par mm3	Hb g %	VG	Réticulocytes %	G.B. N.par mm3	Polys N %	Plaquettes
5.9.64	1.460.000	3,50	0,86	1,1	2.000	23	80.000
10.9.64	3.030.000			1,1	2.400		
14.10.64	2.450.000	7,50	1,04	1	2.800	26	200.000
	2.000 γ B12						
21.10.64	2.340.000	7,30	1,08	4	5.600	27	
22.10.64	2.420.000	7,10	1,02	5,6	6.000	35	
13.10.64	2.500.000	7,30	1	10	6.200	23	
24.10.64	2.840.000	8,50	1,03	20	5.800	20	
24.10.64	2.830.000	8,50	1,05	25	4.000	17	
26.10.64	3.020.000	9	1,02	18,6	4.000	26	
27.10.64	3.000.000	9,20	1	18	6.200	43	
	2.000 γ B12						
28.10.64	3.040.000	8,50	1	11,5	4.400	44	
29.10.64	3.430.000	9,40	0,95	4	4.200	34	
13.11.64	3.780.000	10,80	0,98	0,8	5.000	40	
7.12.64	4.000.000	10,40	0,90	1,8	6,800	36	

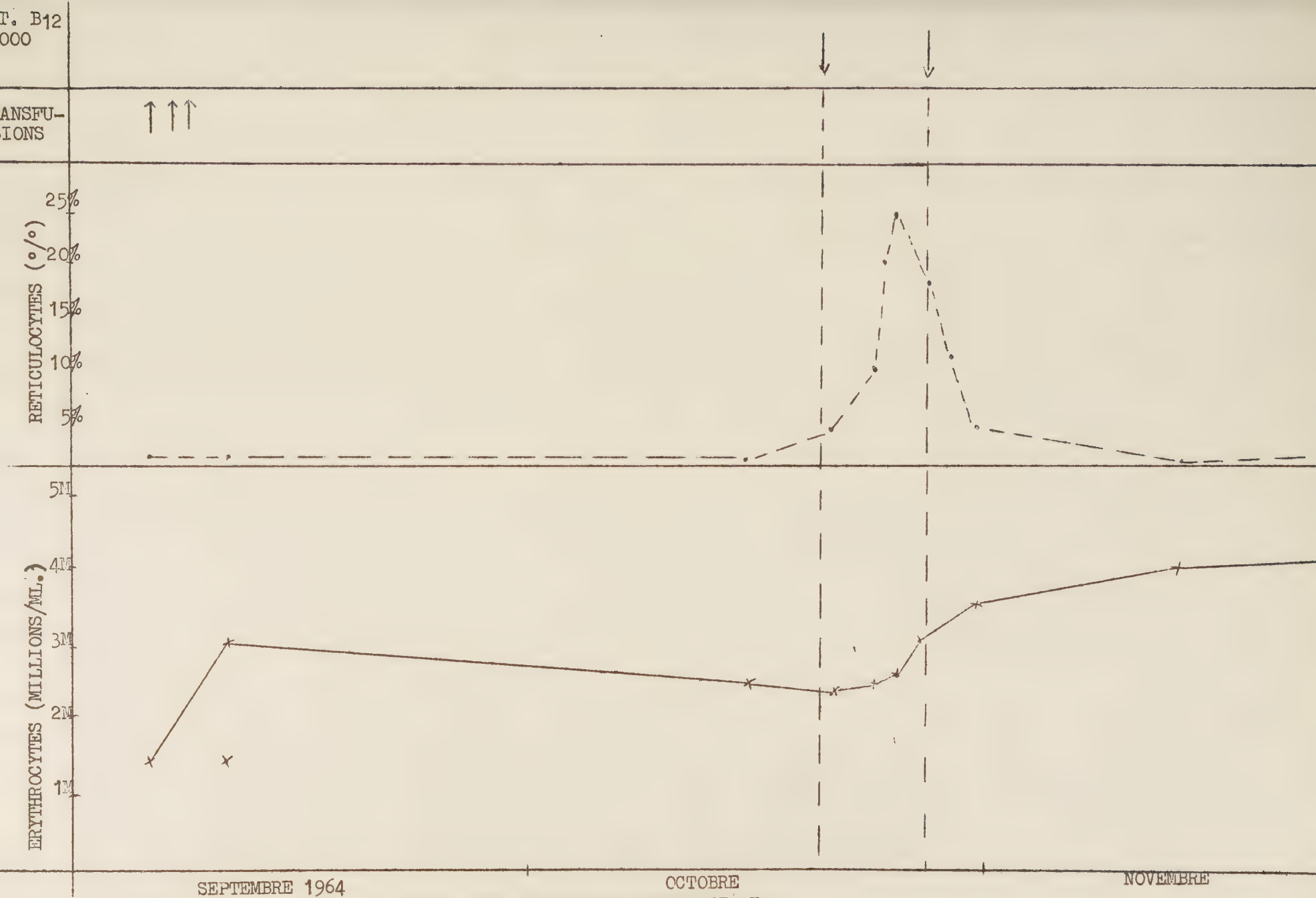


Fig. 1 Claudine S. : EVOLUTION HEMATOLOGIQUE APRES VIT. B_{12}

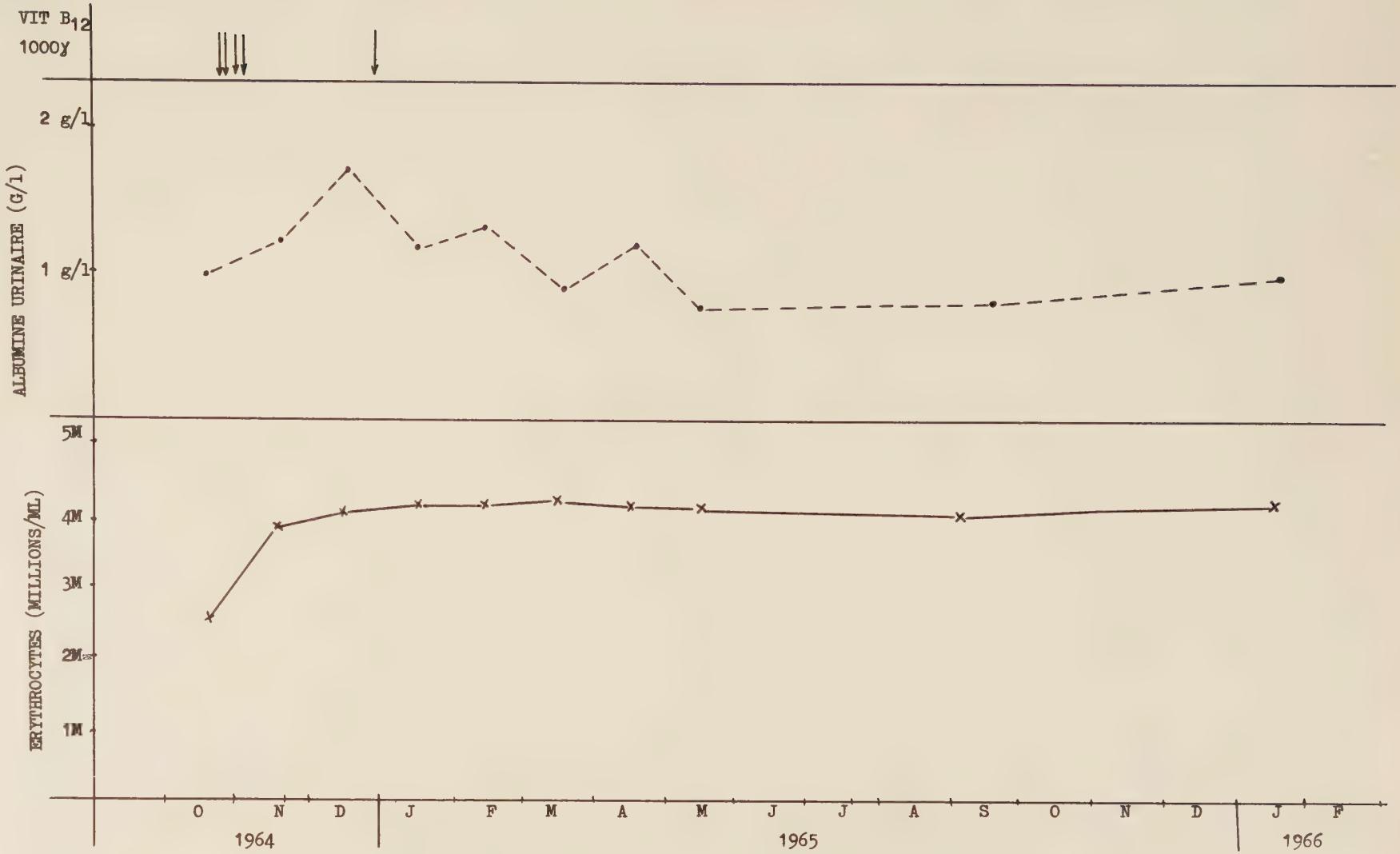


Figure 2 : EVOLUTION COMPAREE DU NOMBRE DES ERYTHROCYTES ET DE L'ALBUMINURIE - (Claudine S)

DIAGNOSTIC D'UNE ANEMIE MEGALOBLASTIQUE PRIMITIVE DE L'ENFANT

A - Il faut d'abord établir le caractère macrocytaire et mégaloblastique de l'anémie par l'hémogramme et le myélogramme

a) L'hémogramme

1) L'anémie est souvent très marquée :

- Un à deux millions de globules rouges;
- le diamètre moyen des hématies (N = 7,5 μ ± 0,3) est augmenté : présence de macrocytes, déviation a droite de la courbe de Price-Jones.

- Le volume globulaire moyen est augmenté (N = 87,3 μ^3 ± 5)

- La valeur globulaire est en principe supérieure à 1, témoignant de l'hyperchromie. En fait, ce terme est inexact car la concentration moyenne en hémoglobine du globule rouge (N = 34 g pour 100 ml d'érythrocytes) n'est pas augmentée, c'est la teneur globulaire moyenne en hémoglobine qui est élevée (N = 29 $\mu\mu$g) en raison de l'augmentation du volume globulaire moyen.

Il existe de plus : une anisocytose avec polychromatophilie, un taux abaissé de réticulocytes.

2) Les anomalies de la lignée granuleuse sont nettes, presque constantes, elles précèdent souvent celles de la lignée rouge; leucopénie modérée avec pourcentage de polynucléaires neutrophiles inférieur à celui d'un enfant du même âge, polynucléaires de taille inégale avec prédominance de granulocytes à noyaux hypersegmentés, d'où déviation à droite de la formule d'Arneth.

3) Enfin, on observe, fréquemment une thrombopénie modérée avec présence de plaquettes géantes.

b) Le myélogramme

Permet d'affirmer le diagnostic quand il montre l'existence de mégaloblastes typiques.

- Le mégaloblaste typique tel que l'a décrit NAEGELI (1920) est une cellule de grande taille (35 µ et plus, de diamètre) avec inégalité d'un élément à l'autre, de forme arrondie ou ovale; le noyau est plus volumineux que celui d'un érythroblaste, arrondi, avec une chromatine fine et déliée, réticulée, avec des ponctuations de taille inégale et inégalement réparties; le cytoplasme particulièrement abondant, est franchement basophile dans la plupart des cellules, avec quelques zones décolorées formant parfois des plages nettement limitées.

Il existe donc un asynchronisme de maturation nucléocyto-plasmatique très marqué : même dans les cellules dont le cytoplasme tend à devenir acidophile, le noyau reste volumineux avec une chromatine finement dessinée.

Les anomalies de la lignée érythroblastique ne sont pas toujours aussi nettes (carence martiale associée, maladie vue à un stade précoce, traitement antérieur par la vitamine B 12); on voit des érythroblastes de taille supérieure à la normale avec quelques anomalies surtout reconnaissables dans les érythroblastes polychromatophiles. Ces macroblastes doivent inciter à regarder avec soin les cellules de la lignée granuleuse.

Les anomalies de cette lignée, dans la moelle comme dans le sang sont souvent plus précoces et constantes que celles de la lignée rouge : présence de lobulations nucléaires dans des cellules manifestement immatures de la lignée granulocytaire, surtout présence de métamyélocytes géants.

c) Certains désordres biochimiques sont communs à toutes les anémies mégaloblastiques : augmentation de la bilirubinémie et, en l'absence de carence martiale associée, élévation modérée du fer sérique.

B - Le caractère mégaloblastique de l'anémie étant affirmé, reste à préciser l'étiologie de cette anémie. Avant d'arriver au diagnostic d'anémie mégaloblastique par avitaminose B 12 primitive, dont nous nous proposons l'étude, il faut éliminer toutes les anémies mégaloblastiques secondaires par défaut d'apport ou d'absorption de vitamine B 12 et surtout d'acide folique.

I - ANEMIES MEGALOBLASTIQUES SECONDAIRES

1) L'anémie mégaloblastique commune du nourrisson ou anémie macrocytaire nutritionnelle (82 - 50 - 80 - 152 - 17)

Elle survient le plus souvent vers 5 - 7 mois chez un nourrisson hypotrophique, mal nourri, présentant des troubles digestifs, des épisodes infectieux à répétition. Il existe quelques pétéchies et quelques ecchymoses expliquées par la thrombopénie modérée. La langue est en règle normale; généralement, il n'y a pas de signes neurologiques, cependant Gerbasi (44) a rapporté l'existence possible de glossite et de signes extra-pyramidaux.

Au point de vue hématologique la fréquence de la carence martiale associée peut entraîner des difficultés diagnostiques : caractère normo ou hypochrome de l'anémie, absence de mégaloblastose typique. Les anomalies de la lignée granulocytaire prennent alors tout leur intérêt.

L'étiologie de cette anémie n'est sans doute pas univoque. Les facteurs infectieux jouent probablement un rôle, mais les facteurs nutritionnels sont prédominants, ces anémies sont particulièrement fréquentes dans les pays où la carence alimentaire est endémique, elles peuvent faire partie du tableau, du Kwashiorkor. Quant à l'anémie du lait de chèvre, elle est maintenant exceptionnelle.

La carence en acide folique joue un rôle majeur dans le mécanisme de ces anémies (88). On peut mettre en évidence ce déficit en acide folique par l'épreuve de charge en histidine (80 bis) Elle consiste à doser l'acide formimino-glutamique (Figlu) dans les urines après la charge en histidine. En effet, le Figlu, produit du catabolisme de l'histidine, est normalement dégradé en acide glutamique en présence de l'acide folique : une déficience en acide folique aboutit à une excrétion anormalement élevée de Figlu.

La carence en vitamine C intervient sans doute par son rôle important dans le métabolisme de l'acide folique.

Par contre, la carence d'apport en vitamine B12 reste au second plan, elle est exceptionnelle. En effet, les besoins minima quotidiens sont très faibles de l'ordre de 0,1 γ de vitamine B_{12} (129) et une alimentation correcte apporte 1 à 2 γ par jour.

Le traitement de ces anémies est l'acide folique par voie orale : 10 mg par jour. L'action thérapeutique est spectaculaire en quelques jours. Il faut y adjoindre régime alimentaire équilibré, vitamine C et fer, en cas de carence martiale associée La guérison obtenue est définitive, on n'observe jamais de rechutes.

2) Autres anémies mégaloblastiques secondaires

a) Les syndromes de malabsorption

Dans la maladie coeliaque, dans les stéatorrhées idiopathiques du nourrisson on peut voir des anémies mégaloblastiques, par défaut d'absorption de la vitamine B 12 et de l'acide folique, cependant les anémies hypochromes microcytaires sont beaucoup plus fréquentes.

Une anémie mégaloblastique peut venir révéler une malabsorption intestinale occulte (15)

Devant une anémie mégaloblastique en apparence primitive, il faut donc

donc faire une étude approfondie de l'absorption intestinale :

- dosage des graisses dans les selles;
- épreuve d'hyperglycémie per os;
- test au D. xylose;
- épreuve d'iodurie provoquée;
- radiographies digestives;
- biopsie jéjunale.

Le transit baryté de l'intestin grêle permet également d'éliminer diverticulose, malformations, sténose responsables d'une prolifération bactérienne anormale entraînant une mauvaise absorption de la vitamine B 12 et de l'acide folique. L'administration d'antibiotiques type tétracycline est souvent très bénéfique.

La recherche de parasites dans les selles, permet d'éliminer une anémie botriocéphalique, exceptionnelle en France, mais très fréquente dans d'autres pays, en particulier la Finlande. C'est une anémie mégaloblastique typique liée à la spoliation de l'organisme en B 12 par le parasite intestinal.

En fait, le parasite ne viendrait peut-être que révéler une prédisposition constitutionnelle (le botriocéphale est très répandu au Japon mais l'anémie mégaloblastique inconnue (72).

b) Les anémies mégaloblastiques, d'origine médicamenteuse, sont faciles à éliminer. On peut les observer au cours des traitements par les antifoliques de certains traitements anticomitiaux.

Ces différentes substances chimiques agissent, par un phénomène de compétition moléculaire. Il existe en effet des analogies entre ces molécules et celle de l'acide folique.

La guérison est obtenue, par suppression de la chimiothérapie et administration d'acide folique.

c) Des anémies mégaloblastiques peuvent s'observer au cours de diverses hémopathies : mégaloblastose transitoire à la période initiale d'une leucose aiguë, ou venant compliquer, en raison des besoins accrus en acide folique, l'évolution d'une anémie hémolytique constitutionnelle ou acquise.

Ces anémies mégaloblastiques secondaires toutes liées à une carence folique pure ou du moins prépondérante, ayant été éliminées le diagnostic d'anémie mégaloblastique par avitaminose B 12 primitive est posé, reste à en déterminer le type.

II - ANEMIES MEGALOBLASTIQUES PAR AVITAMINOSE B 12 PRIMITIVE

1) Ce sont toutes des avitaminoses B 12 pures

En effet, il n'y a pas de carence en acide folique. Si, dans certains cas (71 - 24) et dans notre cas personnel, l'épreuve de charge en histidine entraîne une excrétion anormale de "Figlu" comme dans une carence en acide folique, celle-ci n'est pas normalisée par l'adjonction d'acide folique. Celui-ci ne fait donc pas défaut, mais son métabolisme est bloqué par l'absence de vitamine B 12 qui agit comme enzyme (52).

Le traitement par la vitamine B 12 normalise les résultats de l'épreuve à l'histidine sans adjonction d'acide folique.

2) L'avitaminose B 12 est bien mise en évidence par :

- le dosage de la vitamise B 12 sérique;
- les épreuves à la vitamine B 12 marquée;
- la réponse au traitement par la vitamine B 12.

A - Le dosage de la vitamine B12 sérique

C'est un dosage microbiologique très délicat. Trois souches peuvent être utilisées :

- lactobacillus leichmanii pour une mesure rapide (24 h)

- euglena gracilis pour une mesure lente (5-7 j) mais très sensible;

- ochromonas malhemensis pour une mesure lente (5-7 j) mais très spécifique.

Taux normaux :

- adulte : 250 - 500 µµg/ml
- enfant : 300 - 900 µµg/ml
- nouveau-né : 200 - 1.300 µµg/ml

Dans les anémies par avitaminose B 12 on observe des taux inférieurs à 100 µµg/ml (106).

b) Les épreuves à la vitamine B 12 marquée, sont particulièrement intéressantes apportant la preuve de la mauvaise absorption de la vitamine.

Il existe différentes méthodes :

Mesure de l'excrétion fécale de la radioactivité ou test de Heinle (49)

Chez le sujet normal il y a moins de 60 % de la quantité de B 12 * ingérée retrouvée dans les selles.

Dans les anémies par avitaminose B 12 primitive : plus de 70 % de la B 12 * est excrétée dans les selles. C'est une méthode peu utilisée en raison des difficultés techniques.

Etude de la fixation hépatique de la vitamine B 12 * ou test de Glass (45 bis).

On effectue la mesure externe de la radioactivité de la région hépatique que l'on compare à la radioactivité moyenne de l'abdomen due à la présence de la vitamine B 12 *, non absorbée. Ces mesures sont répétées pendant 15 à 20 jours.

Chez les sujets normaux, la radioactivité de la région hépatique augmente et dépasse celle de l'abdomen en quelques jours.

Dans les anémies mégaloblastiques primitives : le comptage de la région hépatique ne dépasse jamais celui de l'abdomen.

C'est une méthode longue, peu précise; on lui préfère actuellement :

Le test de Schilling (119 - 120) ou mesure de l'excrétion urinaire de la vitamine B 12 *

En raison du stockage hépatique de la vitamine B 12, son élimination urinaire est pratiquement nulle dans les jours qui suivent l'ingestion d'une dose faible. Schilling eut le mérite de tourner cette difficulté en associant à la prise orale d'une dose traceuse de vitamine B 12* l'injection intramusculaire d'une grande quantité de B 12 ordinaire non marquée. En saturant les points de fixation, la forte dose de vitamine B 12 injectée provoque, par un effet de drainage, l'excrétion urinaire de la B 12*.

Technique du test (106)

- ingestion à jeun, de 0,5 µg de vitamine B 12* ;
- une heure après, repas léger,
- deux heures après, injection I.M. de 1000 µg de B 12 naturelle
- recueil des urines pendant 2 jours en 2 échantillons de 24 h

RESULTATS

On évalue la radioactivité des urines (R*) par rapport à la dose de B 12* ingérée.

Pour une dose de 0,5 µg de B 12* (83 - 141) :

Sujets normaux : R* > 15 %

Taux limites : 12,5 à 15 % - taux bas < 12,5 %
Avitaminoses B 12 primitives (BIERMER, IMERSLUND) R* < 3 %

Ces résultats varient un peu suivant la dose utilisée (1-119-120-45-87-110) l'excrétion urinaire moyenne normale est pour :

- une dose de 0,5 µg de B 12* : 25,9 %
- " " " 1 µg de B 12* : 14,2 %
- " " " 2 µg de B 12* : 10,9 %

Il y a donc une diminution relative de l'absorption de la vitamine B 12* quand la dose ingérée augmente, mais l'excrétion urinaire dans les avitaminoses B 12 primitives est toujours inférieure à 3 % dans tous les cas.

Au cours de ce test de SCHILLING on peut stimuler la sécrétion gastrique par l'histamine ou le "carbachol" employé dans les pays anglo-saxons (chlorure de carbamylcholine) qui aurait une action plus spécifique que l'histamine, mais mal connue, sur la sécrétion de FI(90). Sous l'influence de celui-ci il y aurait une augmentation de l'absorption de la B 12 même chez certains biermériens.

Avantages du test de SCHILLING par rapport aux autres méthodes :

- c'est une technique simple.
- il y a une élimination rapide de la plus grande partie de la radioactivité ingérée, très peu de vitamine B 12* est donc fixée sur le foie,

- en cas d'insuffisance rénale, l'excrétion urinaire de la vitamine B 12* n'est pas modifiée.

Inocuité de ce test

On préfère actuellement à la vitamine B 12 marquée au cobalt 60, la première utilisée (115) (période physique : 5 ans), la vitamine B 12 marquée au Co^{57} (période physique : 271 j.) et surtout au Co^{56} et Co^{58} (période : 72 j).

Certes la période biologique de la vitamine B 12* est de un an, elle se fixe en partie sur le foie, mais COLLE (27) qui a pratiqué chez un de ses malades 7 épreuves isotopiques a calculé qu'elles étaient l'équivalent d'une radioscopie du coeur.

Le test de SCHILLING à la vitamine B 12 marquée au Co 56 et au Co 58 est donc actuellement de pratique courante même chez l'enfant. C'est la plus utilisée des épreuves d'absorption de la B 12 car c'est la méthode la plus simple, la moins dangereuse, la plus valable (3).

c) Réponse au traitement par la vitamine B 12

L'injection intramusculaire de vitamine B 12 entraîne une poussée réticulocytaire spectaculaire, 15 à 20 %, pouvant atteindre 30 à 50 %, puis secondairement la remontée des globules rouges et de l'hémoglobine jusqu'à un chiffre normal, avec disparition de la mégaloblastose médullaire et des signes cliniques.

La vitamine B 12 est donc utilisée normalement par l'organisme; c'est la carence vitaminique et non un défaut d'utilisation qui est responsable de l'anémie.

3) Détermination du type de l'anémie mégaloblastique primitive

Le point capital est de savoir s'il existe ou non une sécrétion FI par l'estomac

Ceci est déterminé par des épreuves utilisant toutes la vitamine B 12*.

a) Etude des effets de l'adjonction du FI lors de l'épreuve d'absorption de la vitamine B 12* normalisant ou non les résultats du test de SCHILLING; c'est la méthode la plus courante.

b) Mise en évidence de l'activité FI du suc gastrique :

Méthodes indirectes

Le test de REIMAN n'est plus utilisé : un mélange de suc gastrique à étudier et de foie est administré pendant IO jours à un biermérien non traité. Si le suc gastrique contient du facteur intrinsèque, il se produit une crise réticulocytaire.

Plus utilisée est l'administration à un biermérien d'un mélange du suc gastrique à tester et d'une dose traceuse de B 12*. Si le suc gastrique est normal, les résultats du test de SCHILLING sont normalisés.

Méthodes directes

Des travaux récents, par des techniques in vitro, ont permis la mise en évidence de façon directe du FI dans le suc gastrique.

Mais ces épreuves sont très délicates, encore du domaine du laboratoire

- Fixation de la vitamine B 12 par un fragment d'iléon isolé, de cobaye, en proportion de la quantité de FI contenue dans la solution à tester (151).

- plus simple et plus reproductible est la méthode des broyats homogénéisés de muqueuse intestinale de cobaye (130-45) : on met à incuber les broyats avec le suc gastrique à tester en FI et de la vitamine B 12* puis on centrifuge et on évalue la radioactivité du sédiment. En comparant les résultats avec ceux obtenus en mettant les mêmes éléments en présence, sauf le FI, on peut en déduire une mesure de l'activité FI du suc gastrique étudié.

- D'autres méthodes, encore à l'étude, ont une base immunologique.

Comme nous le reverrons plus loin, 2/3 au moins des Biermériens adultes ont dans leur sérum un autoanticorps anti-FI qui est une 7 S gamma globuline. On utilise les sérums anti FI pour mettre en évidence l'activité FI des sucs gastriques à tester.

III - ANEMIE MEGALOBLASTIQUE AVEC ELIMINATION URINAIRE D'ACIDE OROTIQUE

Une place à part doit être réservée à une variété exceptionnelle d'anémie mégaloblastique primitive de l'enfant, particulière par sa résistance au traitement par la vitamine B 12 et par l'excrétion urinaire de nombreux cristaux d'acide orotique. Ceux-ci sont mis en évidence dans l'urine par l'étude de l'absorption des rayons ultra-violets ou par chromatographie. (58 - 98) Quatre cas ont été publiés (58 - 7 - 41 - 98). Cette anémie résistante à la vitamine B 12 n'a réagi qu'à l'administration d'extrait concentré de levure (contenant des acides uridylique et cytidilique) dans deux cas (58 - 7) et à de fortes doses d'acide folique dans un autre cas (98)

La maladie semble en rapport avec un déficit enzymatique congénital intéressant le métabolisme des pyrimidines.

ANEMIES MEGALOBLASTIQUES PAR AVITAMINOSE B 12 PRIMITIVE

Nous avons revu les anémies mégaloblastiques par avitaminose B 12 primitive qui ont été publiées et retenu les cas répondant aux critères suivants :

- Anémie mégaloblastique de l'enfant répondant au traitement par l'extrait de foie et la vitamine B 12, rechutant à l'arrêt du traitement.
- Démonstration directe de la malabsorption de la vitamine B 12
- Démonstration de l'absence ou de la présence de facteur intrinsèque dans le suc gastrique
- Absence d'un syndrome général de malabsorption intestinale.

On réunit ainsi (cf. fig. 1) :

1. 16 cas d'anémie de BIERMER par défaut de sécrétion de FI

Sur la trentaine de cas publiés comme tels depuis 30 ans, plusieurs sont presque certainement des anémies pernicieuses juvéniles (104 - 112 - 8 - 32 -79 - 69) mais n'ont pu être retenus, car sans l'aide des techniques modernes, l'absence de FI n'a pu être démontrée de façon indiscutable.

Des cinq cas d'anémies de Biermer infantiles associées à un hypoparathyroïdisme (107 - 112 - 144 - 60 - 59) seul le cas de QUINTO peut être retenu, les autres étant insuffisamment explorés.

A ces 16 cas on peut ajouter les 6 cas non publiés cités par HERBERT mais dont l'étude complète n'est pas détaillée (55).

II. 21 cas d'anémie par malabsorption spécifique de la vitamine B 12, ou maladie d'IMERSLUND-NAJMAN-GRASBECK, auxquels il faut ajouter notre cas personnel

Plusieurs de ces observations avaient été considérées, avant d'être réexplorées à l'aide de la vitamine B 12*, comme des anémies pernicieuses juvéniles (31-74-125).

FIGURE 1

ANEMIE DE BIERMER PAR ABSENCE DE FI

REISNER (111)	I95I	2
MOLLIN (91)	1955	1
STEVENSON (127)	I956	1
HARRIS JONES (48)	I957	1
LEIKIN (78)	I960	2
LAMBERT (75)	I96I	2
CLEMENT (26)	I96I	1
OEHME (100)	I962	1
WATERS (141)	I963	2
PEARSON (1 02)	I964	1
CANLORBE (22)	I965	1
		15

Cas non publiés cités par HERBERT (55)

LURIE	I964	1
WILSON	I964	2
CUMMING	I964	1
Mc INTYRE	I964	1
		5

ANEMIE DE BIERMER associée à un hypoparathyroïdisme

QUINTO (107)	I964	1
PEARSON (55)	I964	1
		2

ANEMIE D'IMERSLUND-NAJMAN-GRASBECK PAR MALABSORPTION SPECIFIQUE DE VITAMINE B 12

IMERSLUND (62-61)	I960	10
GRASBECK (46)	I960	2
COLLE (27)	I96I	1
LAMY (74)	I96I	2
SIEVENS (122)	I964	1
CHAVELET (25)	I964	1
SPURLING (125)	I964	2
SALAZAR DE SOUSA (116 bis)	I965	2
Cas personnel	I965	1
		22

PREMIERE PARTIE

ANEMIE DE B I E R M E R INFANTILE

Nous envisagerons successivement :

- Les signes cliniques particuliers à l'A.P. infantile,
- Les données génétiques et pathogéniques que l'on peut tirer de l'étude des cas retenus d'A.P. infantiles, en les comparant aux constatations faites dans les A.P. classiques de l'adulte.

CHAPITRE I

SIGNES CLINIQUES PARTICULIERS DE L'ANEMIE DE BIERMER INFANTILE

1) Age de début de l'anémie :

En règle, dans les deux premières années de la vie : 10 cas sur 15 (en mettant à part le cas de QUINTO débutant à 10 ans, particulier par l'association de l'anémie à un hypoparathyroïdisme.)

Souvent même dans la première année : 8 cas sur 15.

2) Répartition suivant le sexe :

- sur 15 cas : 5 filles et 10 garçons
- si l'on tient compte du cas de QUINTO et des cas cités par HERBERT : 22 cas : 8 filles et 14 garçons
- il y a donc une légère prédominance dans le sexe masculin sans qu'on puisse en tirer aucune conclusion sur un aussi petit nombre de cas.

3) Avant les premiers signes de la maladie aucun élément particulier n'est à noter :

- grossesse et accouchement normaux,
- pas de notion de prématurité,
- poids de naissance normal,
- alimentation équilibrée, non carencée.

4) Signes cliniques (cf tableau I)

Les troubles digestifs sont au premier plan, les plus précoces, pouvant pré-

céder l'anémie de 3 mois à 2 ans.

Cependant, dans la moitié des cas, l'anémie est présente dès le début. Ils sont presque constants (13 cas sur 16) : anorexie, vomissements, diarrhée, constipation ;

- la glossite atrophique classique, ou des modifications moins marquées de la langue (rougeur, sécheresse de la muqueuse) se retrouvent IO fois sur 16 ;:

- Un certain cas d'hypotrophie staturo-pondérale est notée dans 6 cas, ce retard se comblant en règle rapidement après traitement par la vitamine B12, sauf dans le cas de MOLLIN qui, traité depuis l'âge d'un an, reste à 18 ans, petit, avec un développement sexuel insuffisant.

- le développement intellectuel est normal sauf dans 3 cas, mais tous les enfants en période anémique sont tristes; irritables.

- un léger ictère existe parfois (3 cas sur 16)

- le foie est souvent un peu augmenté de volume (7 cas), la rate plus rarement (2 cas).

- Contrairement à l'anémie de BIERMER de l'adulte, les signes neurologiques sont très rares chez l'enfant.

REISNER (111) dans ses deux observations note une diminution du sens vibratoire, une abolition des achilléens, dans un cas, une légère ataxie dans l'autre, tous signes disparaissant après vitaminothérapie.

Dans l'observation de PEARSON (102) les signes neurologiques sont par contre au premierplan : ataxie, léthargie confinant au coma, régressant de façon spectaculaire après traitement par la vitamine B 12.

- Les signes hémorragiques sont en général discrets. Dans 4 cas on note respectivement : hémorragies rétiniennes, purpura, épistaxis, ecchymoses. Ces troubles sont en rapport avec la thrombopénie existant souvent en période anémique.

- des oedèmes (paupières, mains, pied) sont signalés dans 2 cas

- la protéinurie est absente dans 7 cas; 6 fois l'examen des urines n'est pas mentionné, une protéinurie transitoire est notée 2 fois, dans I cas (78) contemporaine d'une infection urinaire, dans l'autre cas (22) minime, inférieure à 0,05 g/24 h.

La protéinurie ne s'observe donc pas en règle dans l'anémie de Biermer infantile. Sa constatation lors d'une anémie mégaloblastique de l'enfant doit plutôt orienter, comme on le verra plus loin, vers une malabsorption spécifique de la vitamine B 12.

5) Il est particulièrement intéressant d'étudier les résultats des explorations gastriques (cf. tableau II)

- Une achlorhydrie histamino-résistante est constatée dans le seul cas de LURIE cité par HERBERT coexistant d'ailleurs avec une atrophie gastrique (55).

- Dans tous les autres cas (21), il existe, après histamine sous-cutanée, (à la dose de 0,01 mg/kg d'histamine base) une sécrétion acide normale. Mais il faut savoir que les chiffres normaux sont différents de ceux de l'adulte durant la première année, pour s'en rapprocher rapidement ensuite (106).

- adulte : pH normal : 1 - 2
  acidité libre : 1 - 2,8 g /l
  acidité totale 1,5 - 3,5 g/l

- nourrisson < 1 an :

  pH normal : 1,5 - 3
  acidité libre : 0,60 - 1,20 g/l
  acidité totale 0,80 - 1,50 g/l

Cependant, dans 4 cas (111 - 102 - 22) il existe en période anémique une hypo ou une achlorhydrie histamino-résistante qui disparaît après vitaminothérapie.

- La sécrétion de pepsine est normale dans les 8 cas où elle a été recherchée par dosage de l'uropepsine dans les urines de 24 heures (N : 60 - 250 unités/24 h)

- Une biopsie gastrique a été pratiquée dans I5 cas ; normale dans II cas, elle montre dans les 4 autres cas :

- des signes discrets de gastrite superficielle (26 - 22)
- une atrophie gastrique, coexistant d'ailleurs avec une sécrétion normale de Cl H et pepsine (75).
- une atrophie gastrique s'accompagnant d'une achlorhydrie histamino-résistante (55);

Les 2 cas d'anémie de BIERMER de l'enfant associés l'un à un hypoparathyroïdisme (55), l'autre à une maladie d'Addison, une moniliase et un hypoparathyroïdisme (107) sont particuliers par l'existence d'une achlorhydrie histamino-résistante coexistant avec une atrophie gastrique d'une part, une infiltration lymphocytaire de la sous-muqueuse d'autre part.

6) Des épreuves d'absorption de la B 12* ont été pratiquées dans tous les cas publiés, sauf ceux de REISNER (cf tableau III).

Elles mettent bien en évidence le trouble de l'absorption vitaminique qui disparaît par adjonction de FI.

Ce déficit en FI responsable de la malabsorption est affirmé :

- Dans II cas par : l'administration du suc gastrique du malade, associé à la vitamine B 12 *, à un Biermérien connu, qui ne normalise pas l'absorption de la vitamine
- dans un cas ; par le test de REIMAN (111)
- dans un autre cas (102) par dosage in vitro de l'activité FI du suc gastrique.

CHAPITRE II

PROBLEMES GENETIQUES

I - L'enquête familiale dans les 16 cas retenus d'A.P. infantile permet de réunir certains éléments intéressants (cf. tableau IV)

a) Les I6 cas étudiés appartiennent à 12 familles car une atteinte simultanée de 2 membres de la même fratrie existe dans 4 cas (111 - 78 - 75 - 141) auxquels ont peut ajouter la famille de WILSON (55) citée par HERBERT présentant 2 nouveaux cas dans la même fratrie.

b) Une consanguinité des parents est constatée dans 2 cas :

- du 4ème degré pour les parents du malade de MOLLIN (91) qui sont issus de germains.
  Le père avait une anémie de Biermer à l'âge de 54 ans;

- du 3ème degré pour les parents du malade de PEARSON (102).
  Le père a épousé sa nièce.

c) Sur les I6 cas d'A.P. infantiles retenus il y a :

- 6 filles
- 10 garçons

et en comptant les cas cités par HERBERT :

- 8 filles
- 14 garçons

d) Des explorations cliniques et biologiques plus ou moins complètes ont été pratiquées dans plusieurs familles.

- Dans les II familles, (le cas de QUINTO sera vu à part) ni les parents, ni fratrie n'a de signes cliniques d'anémie, excepté le père du malade de MOLLIN qui est biermérien,

- des explorations complètes (en particulier épreuves d'absorption de la B 12 marquée) ont été pratiquées dans 8 familles.

1) Observation de MOLLIN (1 cas)

Le père :

Comme on l'a vu, une anémie de Biermer authentique avec :

- mégaloblastose médullaire,
- achlorhydrie histamino-résistante,
- atrophie gastrique à la biopsie,
- diminution du taux de la vitamine B 12 sérique : 40 µµ g/ml (N µ 150 µ g/ml)
- une absorption de la B 12 marquée très diminuée (technique de Heinle, dosant la radioactivité des selles)

B 12* donnée seule : 20 % absorbés
N > 40 %

B 12* + FI 70 % absorbés

donc normalisation de l'absorption par l'adjonction de FI.

La mère :

- n'a pas d'anémie
- a une acidité gastrique
  une biopsie gastrique,
  une vitamine B12 sérique,
  une absorption de la B12 marquée

qui sont normales

Des 5 frères ;

- 2 sont morts en bas âge (Hogdkin, hernie étranglée)
- 3 sont bien portants

Un seul a été exploré complètement qui est normal.

2) Observations de Leikin (2 cas)

Le père et la mère n'ont pas d'anémie ni de mégaloblastose médullaire, une sécrétion acide gastrique et une absorption de la B12 marquée normales.

Pas de fratrie.

3) Observation de Stevenson (1 cas)

Le père et la mère ne sont pas anémiques, ont un taux de B 12 sérique normal et une absorption normale de la B 12 marquée.

Pas de fratrie.

4) Observation de Lambert (2 cas)

Le père :

- n'est pas anémique,
- a une sécrétion acide gastrique normale
- une absorption de la B12 marquée à la limite inférieure de la normale épreuve faite après injection de carbachol : 41 % de la B12* est absorbée -(Technique de Heinle).

La mère :

- n'est pas anémique
- a une sécrétion acide gastrique normale
- mais une absorption de la B12* qui, bien que faite après une injection de carbachol, est un peu faible : 24 % de la B 12* sont absorbés (technique de Heinle : N > 40 %)

Fratrie :

- du premier mariage de la mère , les deux demi-frères des malades n'ont pas d'anémie; ont une sécrétion gastrique normale. Les tests d'absorption de la B 12 marquée n'ont pas été pratiqués;

- du second mariage de la mère, le frère des deux malades est normal (Numération sanguine, acidité gastrique, B 12 sérique).

5) Observations de Waters (2 cas)

Cette famille bien explorée est particulièrement intéressante (cf tableau V - Fig. 2 - 3).

- En dehors d'un frère qui serait mort à l'âge de 22 mois d'une anémie macrocytaire non explorée, tous les membres de la famille sont normaux au point de vue hématologique et gastrique.

- Des tests de SCHILLING ont été pratiqués avec une dose de 0,5 g de B 12 marquée (Co 58 B 12). On a donc une excrétion urinaire de B 12* :

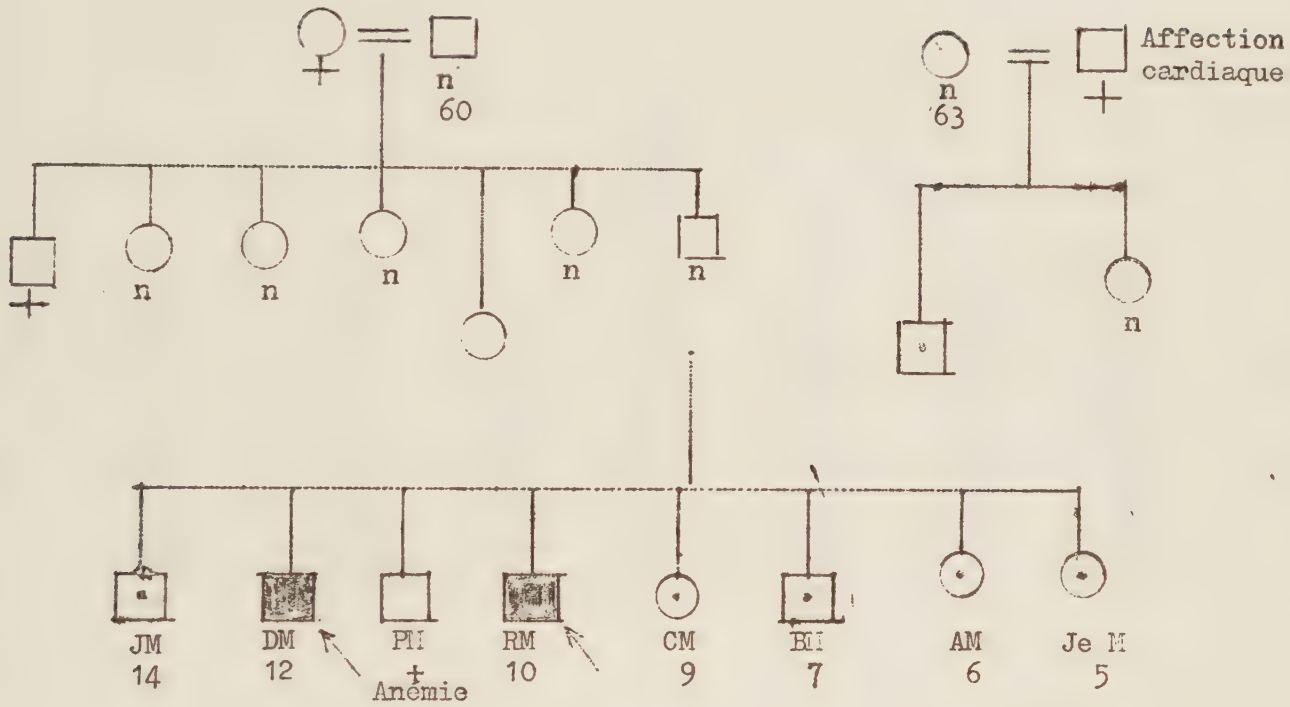
  - N $\geqslant$ 15 %
  - limite 10 à 15 %
  - basse $<$ 10 %

TABLEAU V

Tests de SCHILLING de la famille M. avec dose de 0,50 μg de Co^{58} B 12 (WATERS)

Sujets explorés	Taux B 12 sérique	Radioactivité urinaire (% de la dose ingérée)		
		B 12* donnée seule	B 12* après injection de carbachol	B 12* + FI
Père	Limite	6 %	14 %	17 %
Mère	N	13 %	12 %	16 %
J.M.	N	11 %	11 %	
C.M.	Limite	6 %	26 %	
B.M.	N	10,5 %	14,5 %	
A.M.	N	14 %	16 %	
Je M.	N	10,5 %	13 %	

Figure 2 - Arbre généalogique (famille M - WATERS)



Les chiffres indiquent l'âge

↖ = proposant

▨ = A.P. infantile

⊡ = démonstration d'un déficit en FI

n = non étudié

\+ = mort

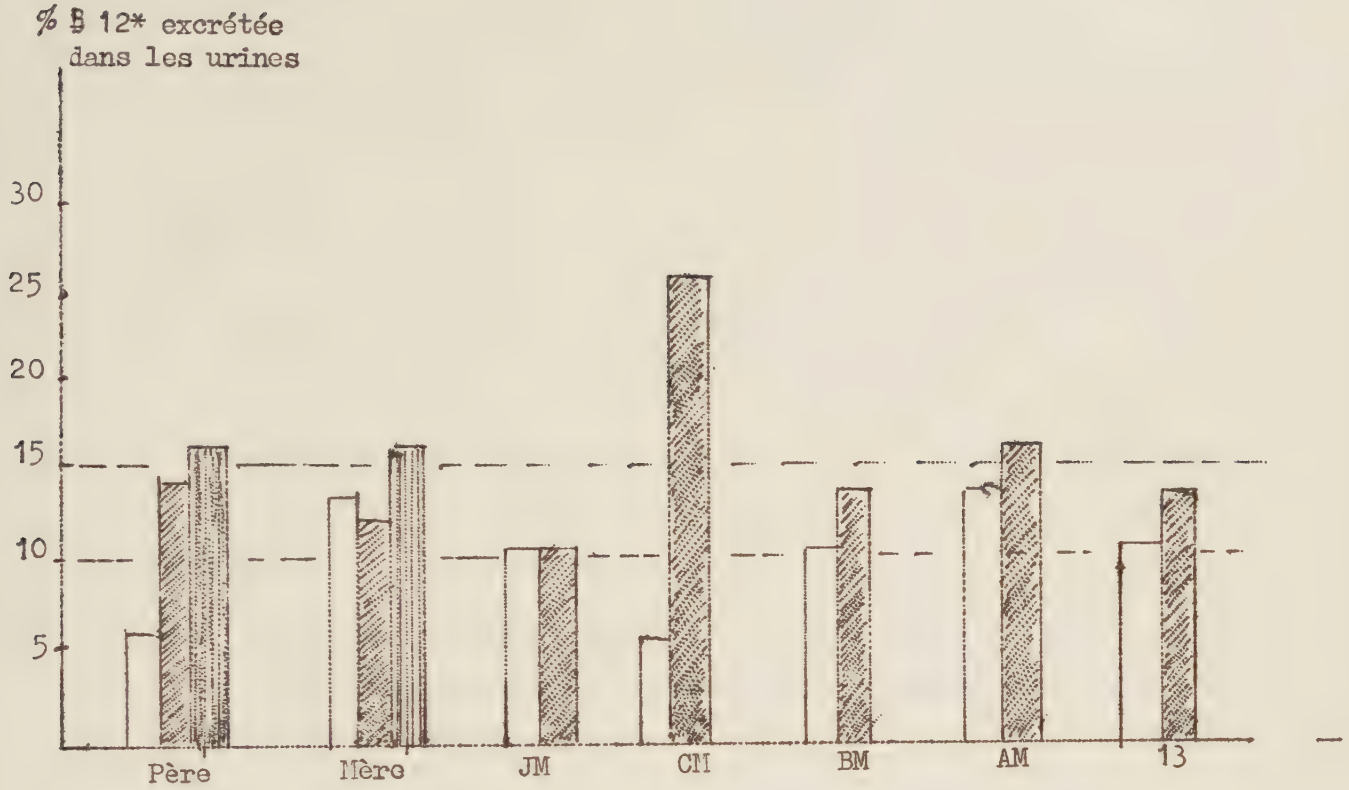


FIGURE 3 - Test de SCHILLING de la famille M. (WATERS)
(0,50 μg Co^{58} B 12 avant et après carbachol

SCHILLING simple

SCHILLING après carbachol

SCHILLING avec adjonction de FI

Le père a :

- une absorption de la B 12* basse : 6 %
- normalisée par l'adjonction de FI = 17 %
  par l'adjonction de carbachol : 14 %
- un taux de B 12 sérique dans les limites inférieures de la normale (150 µµ g/ml).

La mère a :

- une absorption de la B 12* subnormale : 13 %
  mais qui augmente après adjonction de : 16 %
  FI
- un taux de B 12 sérique normal.

Fratrie :

- 3 sujets ont une absorption de la B 12* un peu limite (< 12,5 %) qui se normalise après injection de carbachol et un taux de B 12 sérique normal;

- 1 sujet est normal
- 1 sujet a une absorption de la B 12* basse (6 %) se normalisant après carbachol et un taux de B 12 sérique limite (150 µµ g/ml).

6) Observation de PEARSON (1 cas)

Les parents et les deux soeurs n'ont pas d'anémie, absorbent normalement la B 12 marquée.

7) Observation de QUINTO (1 cas)

Chez ce malade, l'anémie de Biermer est associée à une hypoparathyroïdisme, une moniliase et une insuffisance cortico-surrénale.

Ce malade possède :

- des anticorps anti FI
- pas d'anticorps anticellules pariétales gastriques,
- des anticorps antisurrénaliens

- Les parents sont bien portants mais n'ont pas été explorés,
- Dans la fratrie de 4, aucun sujet anémique, mais :

  • une soeur a une moniliase ungueale;
  • deux frères ont une insuffisance corticosurrénale avec anticorps antisurrénaliens.

8) Observation de CANLORBE (1 cas)

L'absorption de la B 12* (test de Heinlé) pratiquée chez les 2 parents et les 3 autres enfants, est dans les limites inférieures de la normale chez le père (46 %) et un enfant (52 %).

EN RESUME

L'étude détaillée de 7 familles (NFS - acidité gastrique, absorption de la B 12*) montre que :

- à l'exception du père du malade de MOLLIN qui est biermérien, 14 parents et 21 membres de la fratrie des malades ont un hémogramme, une Cl H gastrique normaux. La biopsie gastrique pratiquée dans 3 cas, est normale deux fois, montre une atrophie gastrique chez le père biermérien du malade de MOLLIN.

- l'absorption de la B 12* pratiquée :

  • Chez 14 parents :
    est basse dans 3 cas dont une fois de type A.P. (MOLLIN
    à la limite inférieure de la normale dans I cas

. Chez IO membres de la fratrie des malades :

est basse dans 4 cas
limite dans 2 cas

- Le taux de B 12 sérique étudié :

. Chez 8 parents :

est normal dans 6 cas
diminué dans I cas (MOLLIN) ou le sujet est biermérien
limite dans I cas où l'absorption de B12* est aussi limite

. Chez 9 membres de la fratrie des malades :

est normal dans 8 cas
limite dans I cas présentant aussi une absorption basse de B 12*

On peut déduire de ces différentes enquêtes familiales que :

- le facteur héréditaire est certain dans l'A.P. infantile, étant donné la constatation de l'anémie chez deux sujets de la même fratrie dans 5 familles;

- Il s'agit d'une transmission autosomique car les deux sexes sont atteints;

- il semble exister une relation entre les formes adulte et infantile de l'anémie de BIERMER, en particulier dans l'observation de MOLLIN où elles sont constatées dans la même famille.

Pour essayer de préciser cette éventuelle relation il est intéressant d'examiner les différentes enquêtes familiales faites à partir de Biermériens adultes.

II - Enquêtes familiales faites à partir de Biermériens adultes (38-72-94-20-83-139)

a) LAMY et BESANCON (72) ont revu et regroupé les résultats de différentes enquêtes sur l'hérédité de l'A.P. menées avant I952, donc avant l'emploi des épreuves à la B 12* c'est-à-dire qu'un certain nombre de cas retenus sont sans doute discutables. Cependant, des constatations intéressantes ont été faites :

- les deux sexes sont atteints de façon égale dans les 260 familles étudiées;

- L'A.P. a été constatée II fois chez des jumeaux considérés comme monozygotes; l'atteinte est concordante dans 6 cas, discordante dans 5 cas.

- Il existe des familles privilégiées où plusieurs cas d'A.P. sont réunis :

  - 149 familles avec 2 sujets A.P. et plusieurs familles avec de 3 à 10 sujets A.P.

  - Plusieurs membres de la même fratrie peuvent être atteints,

  - La maladie peut être suivie dans certaines familles sur plusieurs générations (3 - 4)
    La consanguinité est exceptionnelle dans ces familles.

  - La transmission se fait de façon variable : mère-fille, mère-fils, père-fille, père-fils

  - la fréquence de l'A.P. dans la famille d'un biermérien d'après l'enquête personnelle de LAMY et BESANCON est d'environ 4 % (2 sur 54). Or, la fréquence maxima dans une population normale est de 1 0/oo (MOSBECH).

Ces différentes enquêtes regroupées par LAMY et BESANCON montrent, dans la famille des Biermériens, l'existence d'un stade dit "prépernicieux" ou "status praeperniciosus" de WERNER (72) associant de façon plus ou moins complète : hypo-acidité gastrique, petites modifications sanguines (polysegmentation des polynucléaires en particulier), paresthésies, glossite.

b) L'enquête de CALLENDER et DENBOROUGH (20) est particulièrement intéressante tous les sujets biermériens dont la famille est étudiée ont été explorés, par des épreuves d'absorption de B 12 marquée, le diagnostic d'A.P. est donc bien établi dans ces cas.

L'étude porte sur :

- 308 sujets apparentés à 142 biermériens
  - 10 parents;
  - 127 sujets de la fratrie;
  - 171 enfants
- 259 sujets témoins, d'âge et de sexe comparables.

Résultats de cette étude :

- Elle confirme les données des enquêtes précédentes sur la transmission de la maladie, l'existence de familles et fratries privilégiées,

- met en évidence deux nouveaux cas d'A.P. chez deux soeurs jumelles soit une fréquence d'environ 0,7 % (2 sur 308)

- Précise la notion d'état prénoxieux; certaines anomalies étant retrouvées plus fréquemment dans la famille des biermériens que dans le groupe témoin (cf. tableau VI) :

  - macrocytose, en particulier chez les sujets apparentés achlorhydriques,
  - diminution du taux de B 12 sérique seulement en cas d'achlorhydrie,
  - une achlorhydrie plus fréquente chez les sujets apparentés, seulement dans les tranches d'âge élevé
  - une diminution du taux d'uropepsinogène,
  - enfin, une diminution de l'absorption de la B 12* et des lésions très fréquentes de gastrite atrophique chronique à la biopsie, mais ces deux derniers examens n'ont été pratiqués que chez les sujets apparentés qui étaient achlorhydriques.

L'étude de ces I5 sujets biopsiés semble montrer qu'il existe une relation entre la constatation de lésions gastriques atrophiques et l'abaissement du taux de B 12 sérique, d'uropepsinogène et d'absorption de la B 12*.

- étudie plus particulièrement de façon très complète (y compris les épreuves à la B 12*) les parents de Biermériens et les enfants nés de couples de biermériens.

- En raison de l'âge tardif d'installation de l'anémie de Biermer seulement 16 parents de malades ont été retrouvés, dont I0 examinés :

- Dans 2 familles, les 2 enfants furent examinés, dans les 2 cas, l'un était normal, l'autre présentait un état prépernicieux au complet, sans anémie même après un recul de I8 mois.

- Dans les autres familles, un seul parent a été examiné : 3 sont normaux, 3 présentent un stade prépernicieux;

- Deux couples de Biermériens ont chacun 2 enfants : dans un cas les 2 enfants sont normaux, dans l'autre l'un des enfants n'a pas été exploré, l'autre est achlorhydrique.

En tenant compte des 5 autres couples de Biermériens de la littérature (20) on a sur I6 enfants, 4 sujets biermériens, tous les enfants ayant atteint un âge permettant l'apparition de la maladie.

	% sujets apparentés			% sujets témoins		
	pris dans l'ensemble	achlorhydriques	acidité gastrique normale	pris dans l'ensemble	achlorhydriques	acidité gastrique normale
Macrocytose	8,5 %	14,1 %	6,3 %	0,8 %		
Taux B12 sérique		15 % ↙	100 % : N		4 % : ↙	100 % : N
Achlorhydrie gastrique	- 26 % de l'ensemble - 44,4 % de 60 à 70 ans			- 24,9 % de l'ensemble - 29% de 60 à 70 ans		
Uropepsinogène	45 % ↙				25 % : ↙	
Absorption B 12*		- 20% : ↙ type AP - 30% limite - 50% : N				
Biopsie gastrique		80 % : gastrite atrophique chronique (12 sur 15)				

Tableau VI : Fréquence des différents éléments du stade prépernicieux chez les sujets apparentés aux Biermériens par rapport aux sujets témoins (d'après CALLENDER - DENBOROUGH).

	Nombre de sujets		Tests de SCHILLING		
		Valeurs extrêmes	Résultats N (>15%)	Résultats limites (12,5 à 15 %)	Résultats bas (<12,5 %)
Sujets apparentés	106	4,2 - 37,5 %	66 cas	19 cas	21 cas
Sujets témoins	97	8,4 - 36 %	89 cas	7 cas	1 cas

TABLEAU VII: comparaison des résultats du test de SCHILLING chez les sujets apparentés aux Biermériens et les sujets témoins (d'après Mc INTYRE).

c) L'enquête de Mc INTYRE (83) étudie l'absorption de la B 12* par test de SCHILLING chez :

- 106 sujets de la famille de 34 bierméniens,

sans se limiter aux seuls achlorhydriques comme Gallender

- 97 sujets témoins

Résultats (Cf tableau VII)

Si la presque totalité des sujets témoins ont une élimination urinaire moyenne de 20 %, les résultats chez les sujets apparentés aux bierméniens montrent une distribution bimodale : un groupe avec élimination urinaire de B 12* normale ($>$ 15 %), l'autre avec une élimination basse ($<$ 12,5 %).

L'absorption de la B 12* ne varie pas suivant le sexe.

Par contre, l'influence de l'âge apparaît nettement : il y a une baisse très significative de l'absorption de la B 12* avec l'augmentation de l'âge dans la famille des Bierméniens :

- 48 % des sujets de la fratrie ont un test de SCHILLING $\leqslant$ 15 %
- 32,7 % des descendants.

La différence d'âge des deux groupes étant de 21 ans en moyenne.

La diminution du taux du test de SCHILLING est d'environ 2 % par décade chez les sujets apparentés.

Une achlorhydrie histamino-résistante a été retrouvée chez 15 sujets apparentés. Elle est plus fréquente chez ceux présentant une absorption faible de B 12*, mais il n'y a pas de parallélisme strict, la majorité des sujets apparentés ayant une absorption basse de B 12* ont conservé une sécrétion acide gastrique.

d) L'enquête de VELDE (139) étudie l'incidence des anticorps anticellules pariétales gastriques par immunofluorescence, dans la famille de 21 biermériens adultes présentant tous, ces anticorps :

- Sur 220 sujets apparentés : 20 % ont des anticorps
- Sur 78 sujets témoins : 6 %
- Il n'y a pas de préférence suivant le sexe ni l'âge,
- la survenue de l'anticorps est suivie sur 2 et même 3 générations (cf. figure 4 - Famille 1).

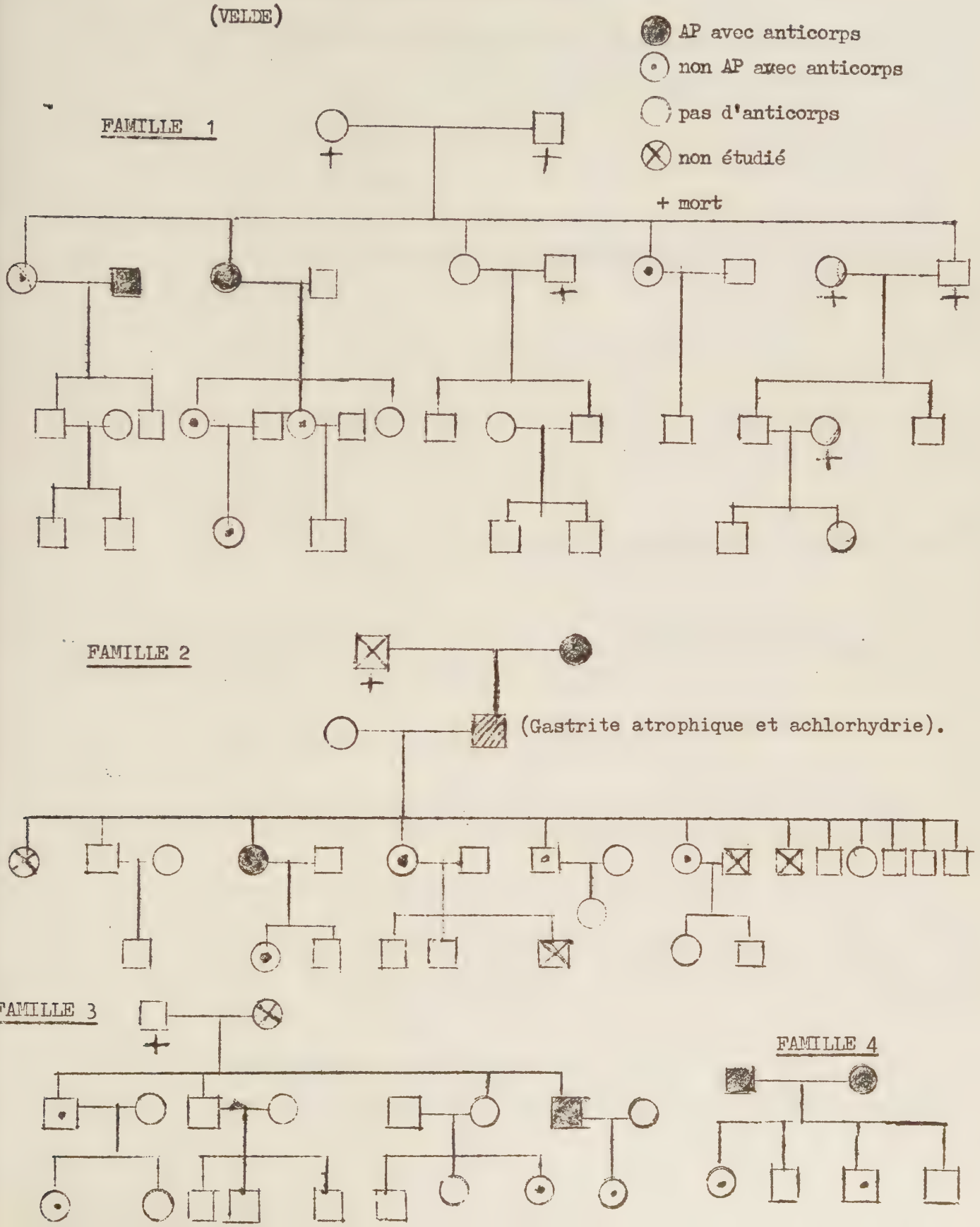
Dans une seule famille une génération est sautée mais ce sujet négatif avait une gastrite avec achlorhydrie (Fig. 4 famille 2).

Parmi les enfants de Biermériens, ceux qui n'ont pas d'anticorps ont une descendance indemne, par contre, ceux qui ont des anticorps ont une partie de leur descendance touchée (fig. 4 Famille 3).

Quand les deux parents ont des anticorps une partie de leurs enfants peut être indemne (Fig. 4 - Famille 4).

Dans 13 fratries étudiées, nées de parents dont l'un a l'anticorps, on a 41 % de sujets atteints.

FIGURE 4 - Etude de l'incidence familiale des anticorps anticellules pariétales gastriques.
(VELDE)



III - Quelles sont les conclusions à tirer de ces différentes enquêtes menées dans le cadre de l'anémie de BIERMER de l'adulte ?

a) Il existe un facteur héréditaire certain, étant donné l'existence :

- de cas de jumeaux monozygotes bierméniens (72 - 5)
- de fratries privilégiées,
- de familles où l'A.P. est suivie sur 2, 3 et même 4 générations.

b) Il s'agit d'une transmission autosomique, les deux sexes étant atteints.

c) L'étude de la famille des bierméniens permet de mettre en évidence :

- une augmentation de la fréquence de la maladie dans ce groupe familial : 1 à 5 % au lieu de 1 o/oo au maximum dans la population normale,

- la constatation, en dehors de toute anémie, de certaines anomalies retrouvées dans la maladie de Biermer.

Cet état dit prépernicieux, rencontré dans la famille des Bierméniens, associe de façon plus ou moins complète, différents symptômes :

- macrocytose sans anémie (8,5 % des cas) (20)

- hypoacidité gastrique ou achlorhydrie véritable dont la fréquence augmente avec l'âge (44,4 % des sujets F. entre 60 et 70 ans)(20).

- une diminution du taux d'uropepsinogène, (45 % des cas) (20).

- des lésions variables de gastrite atrophique chronique en règle associées à une achlorhydrie et à une diminution du taux d'uropepsinogène,

- une diminution de l'absorption de la B 12 marquée, dans 20 % des cas, (20 - 83) rencontrée plus souvent chez les sujets achlorhydriques et

chez ceux ayant un taux d'uropepsinogène bas, ce qui serait un argument de plus en faveur de la sécrétion du FI par les cellules pepsino-sécrétrices.

- Une diminution du taux de B 12 sérique (15 % des sujets achlorhydriques)

L'évolution de cet état prépernicieux ne se fait que rarement vers la constitution d'une anémie pernicieuse. Si l'absorption de la B 12 marquée et le taux de B 12 sérique, vont diminuant régulièrement avec les années, une A.P. ne se constitue que dans environ 5 % des cas (21), d'autres facteurs que la prédisposition génétique jouant sûrement un rôle, en particulier habitudes alimentaires, infections, hémorragies.

d) La transmission de l'A.P. de l'adulte paraît se faire par un gène dominant autosomique. L'enquête de VELDE est très évocatrice, mais le rôle des auto-anticorps reste discuté dans l'A.P.

Pourtant certains auteurs (94 - 20) pensent qu'il s'agit d'un gène récessif, étant donné en particulier le taux réduit de la maladie parmi les enfants issus de couples de Biermériens.

Les sujets présentant un stade prépernicieux seraient hétérozygotes, les Biermériens étant homozygotes.

Mais alors les sujets nés de deux parents Biermériens devraient tous présenter des éléments d'un stade prépernicieux, ce qui n'est pas le cas.

- Un gène dominant mais de pénétrance faible semble plus probable (83 - 72 - 139)

- En faveur du caractère dominant, l'A.P. est suivie sur plusieurs générations. S'il s'agissait d'un gène récessif, il faudrait qu'à chaque génération, les mariages des sujets hétérozygotes de la famille se fassent avec des hétérozygotes, ce qui est fort peu probable,

d'autant qu'une consanguinité n'est signalée que de façon exceptionnelle.

- La pénétrance faible explique que des sujets porteurs de la tare puissent paraître sains d'où le taux apparemment faible d'enfants atteints, nés de couples de Biermériens.

Suivant le degré d'expression du gène, le sujet hétérozygote pourrait présenter:

- soit un stade prépernicieux plus ou moins intense ou même seulement la présence d'anticorps anticellules pariétales gastriques
- soit le tableau complet de l'anémie de Biermer.

Le degré d'expression du gène est sans doute étroitement lié à l'existence de facteurs anbiants : chez le sujet prédisposé génétiquement la maladie peut n'apparaître que dans certaines conditions de vie favorisantes : carence alimentaire, infections, hémorragies.

IV - Relations génétiques possibles entre la forme infantile et la forme adulte de l'anémie de Biermer

Certains auteurs (141 - 75 - 91 - 78) ont essayé de préciser ces relations :

En reprenant l'étude de 7 familles bien explorées, on trouve :

- sur 14 parents :
  - 1 sujet Bermérien
  - 3 sujets ayant une absorption faible de la B 12*
- sur IO membres de la fratrie :
  - 4 sujets ayant une absorption faible de B 12*
  - 2 sujets ayant une absorption limite.

Ces sujets anormaux appartiennent à 4 familles (91 - 75 - 141 - 22).

Divers auteurs (91 - 75 - 141 - 22 - 72) ont émis l'hypothèse que les parents et les membres de la fratrie ayant uen absorption basse de B 12* sont des hétérozygotes alors que les enfants anémiques seraient homozygotes, l'affection chez ces homozygotes se marquant par une apparition plus précoce de la;maladie (72).

Il faut cependant noter que :

- dans 3 familles (78 - 127 - 102 -) les 2 parents ont une absorption de B 12* normale

- dans 2 autres familles (91 - 22) : un seul des parents est anormal; dans un cas le père est biermérien, dans l'autre il a une absorption de B 12* à la limite inférieure de la normale.

Par contre, dans 2 familles (75 - 141) les 2 parents sont peut-être des hétérozygotes :

- Dans l'observation de LAMBERT :

  • Le père a une absorption de B 12* à la limite inférieure de la normale
  • La mère une absorption basse

- Dans l'observation de WATERS :

  • Les 2 parents
  • Les 5 membres de la fratrie

  ont tous une absorption de la B 12* basse ou limite.

Il faut remarquer que les cas d'A.P. infantiles, où les parents semblent avoir un déficit partiel en FI, sont des A.P. précoces, sans lésions gastriques.

L'hypothèse de LAMBERT (75) permettrait de concilier certains faits apparemment discordants :

- L'absence de lésions gastriques dans ces cas d'A.P. infantiles et leur constance dans l'A.P. de l'adulte

- l'existence des deux formes de la maladie dans la même famille. Il suppose que le gène responsable de l'AP entraîne une déficience en FI :

- totale chez les homozygotes, en dehors de toute anomalie gastrique anatomique,

- partielle chez les hétérozygotes.

Ce déficit partiel en FI prédisposerait à l'atrophie gastrique, elle-même, conduisant à la perte complète de FI.

Ce déficit partiel en FI des hétérozygotes ne conduirait pas toujours au tableau complet de la maladie, tout pouvant se limiter à un trouble partiel de l'absorption vitaminique retrouvé chez 20 % des sujets appartenant à la famille des Biermériens, les facteurs ambiants jouant un rôle important dans l'apparition de la maladie.

S'il paraît séduisant de considérer les enfants biermériens comme des homozygotes et les adultes atteints de la maladie comme des hétérozygotes, ainsi que le fait a été admis pour d'autres affections à transmission dominante, l'hémochromatose idiopathique par exemple,(74 bis) des observations complémentaires paraissent indispensables, étant donné le nombre encore très limité des cas publiés.

Il faut aussi tenir compte dans l'étude de l'hérédité de la maladie de BIERMER que l'unicité de l'affection n'est pas certaine ainsi que le suggèrent en particulier les études immunologiques que nous allons envisager plus loin.

CHAPITRE III

RAPPEL DU MECANISME DE L'ABSORPTION DE LA VITAMINE B 12

Avant d'aborder les problèmes pathogéniques de l'A.P. infantile, il nous a semblé utile de faire un bref rappel du mécanisme de l'absorption de la vitamine B 12.

I - On peut distinguer deux types d'absorption de la vitamine B 12

- Un passif, indépendant de la présence du FI gastrique, quand la vitamine B 12 est donnée à des doses pharmacodynamiques (plusieurs centaines de γ). Ceci explique que les Biermériens peuvent absorber la vitamine B 12 per os quand elle est donnée à très fortes doses;

- l'autre actif, dépendant de la présence du FI, quand il s'agit de doses physiologiques de vitamine B 12, correspondant à l'apport alimentaire quotidien (1 à 2 γ) par les protéines. Cet apport est largement suffisant puisque le besoin minimum journalier semble être de l'ordre de 0,1 γ de B 12 (129).

II - Le facteur intrinsèque (53)

C'est en 1929 que CASTLE (23) démontra que le suc gastrique de l'homme normal contenait "un facteur intrinsèque" qui administré en même temps qu'un facteur extrinsèque contenu dans le muscle de boeuf provoquait une érythropoïèse chez les biermériens.

Dès 1926, grâce aux travaux de MINOT et MURPHY, l'action thérapeutique des extraits hépatiques, dans l'anémie de Biermer était connue. Mais c'est seulement en 1948 que fut isolé par BERK, le principe actif de l'extrait hépatique utilisé jusqu'alors, c'est-à-dire la vitamine B 12. En 1952, après la préparation de la vitamine B 12 marquée par le Cobalt (115) des épreuves d'ingestion de vitamine B 12* permirent à HEINLE (49) par mesure de l'excrétion fécale du traceur et à SCHILLING

(119) par mesure de son excrétion urinaire, de montrer que, dans l'anémie de Biermer l'adjonction de FI permet l'absorption de la vitamine B 12*.

La vitamine B 12 est le seul exemple de substance dont l'assimilation implique la présence d'un adjuvant sécrété par la muqueuse gastrique normale.

En 1955, le FI fut utilisé pour la première fois, per os, chez le rat gastrectomisé, permettant ainsi l'étude expérimentale de l'action biologique du FI.

Cependant, après 10 ans de recherches innombrables (GLASS dans sa revue en 1963 sur "le FI et son rôle dans le métabolisme de la vitamine B 12" ne cite pas moins de 1300 références) le FI n'a pu encore être isolé à l'état pur.

a) Propriétés physico-chimiques du FI

Les études récentes sur les propriétés de préparations hautement purifiées de FI permettent de savoir seulement :

- qu'il s'ahit d'un mucopolypeptide ou d'un mucopolysaccharide ;
- de poids moléculaire environ 50.000;
- relativement stable aux acides, aux bases, aux enzymes protéolytiques;
- sa propriété principale étant son avidité extrême pour la vitamine B12; la liaison se fait peut-être molécule à molécule;
- sa sécrétion est favorisée par l'injection de substances cholinergiques, carbachol en particulier (9).

b) Lieu de formation du FI - cellules d'origine

Depuis de nombreuses années l'on sait que le fundus de l'estomac est le lieu de sécrétion du FI, (70) mais il y a eu de nombreuses controverses concernant les cellules d'origine du FI, la plupart des cellules de la muqueuse gastrique ont été impliquées tour à tour.

Actuellement on pense que ce sont les cellules principales (pepsino-sécrétrices) qui élaborent le FI. En effet, KEUNING (70) a bien montré, par autoradiographies de

sections de muqueuse gastrique de rat incubées avec de la vitamine B 12*, le captage sélectif de la vitamine B 12* dans les cellules principales du fundus. Par d'autres techniques à la fois histologiques et biochimiques, BOASS (13) arrive à la même conclusion.

III - Lieu d'absorption de la vitamine B 12

L'absorption de la vitamine B 12 se fait au niveau de l'iléon (14). Même greffée au niveau du jéjunum, une anse iléale continue à absorber la vitamine B 12 (36), les cellules de la muqueuse iléale ont donc un rôle spécifique, dans l'absorption de la vitamine B 12.

IV - Différentes étapes de l'absorption de la vitamine B 12

Par contre, le mécanisme lui-même de l'absorption intestinale de la vitamine B 12 reste encore mal élucidé (28 - 40 - 51 - 53 - 146 - 150)

Schématiquement on peut distinguer plusieurs étapes (cf. tableau VIII).

a) Première étape

Libération de la vitamine B 12 liée aux protéines alimentaires sous l'action de l'acidité gastrique et des enzymes protéolytiques de l'estomac et de l'intestin grêle.

b) Deuxième étape

Le FI du suc gastrique capte la vitamine B 12 ainsi libérée, dans l'estomac et dans l'intestin grêle.

La liaison de ce complexe FI-B 12 est très forte.

c) Troisième étape

Le complexe FI-B12 est capté par des accepteurs intestinaux qui seraient

situés sur la muqueuse iléale. Ceux-ci sont capables, in vitro, de capter le FI seul (53) ou la vitamine B 12 non liée au FI (147) mais de façon moins importante que si ces deux éléments sont liés en un complexe FI-B12 (cf fig. 5).

Cette étape nécessite la présence de cations bivalents et essentiellement de calcium : des expériences, in vitro (28, 51) ont montré que le captage du complexe FI-B12 par la muqueuse iléale ne se produit pas en présence de chélateurs du calcium.

d) Quatrième étape

L'absorption par la cellule intestinale est mal élucidée.

Le mécanisme d'absorption de la vitamine B 12 doit nécessairement se ranger dans l'une des catégories des "échanges transmembranaires" connus (146-147)

- la diffusion passive,
- le transport actif,
- la pinocytose (57).

1°) L'hypothèse d'une diffusion passive semble difficile à retenir en raison de l'insolubilité du complexe FI-B12, surtout de la disproportion entre le volume énorme de la vitamine B12 (PM 1350) et du FI (PM 50.000) et la faible taille des pores de la membrane de la cellule intestinale (147) (cf. figure 6).

2°) L'hypothèse d'un mécanisme à type de transport actif est plus difficile à éliminer, mais il n'est pas habituel dans ce type d'absorption que la présence d'une molécule protidique spécifique soit nécessaire.

3°) Reste l'hypothèse de la pinocytose. C'est un processus analogue à la phagocytose, la cellule engloutit la substance à absorber en la fragmentant en gouttelettes discontinues, bien visibles au microscope électronique.

WILSON (146-147) pense que l'absorption intestinale de la B 12 se fait par pinocytose, mais ce n'est encore qu'une hypothèse.

Quoi qu'il en soit, le complexe FI-B12 n'est pas absorbé tel quel, seule la vitamine B 12 semble passer dans le courant sanguin; dans les conditions physiologiques le FI ne paraît pas être absorbé. En effet, le complexe FI-B12, lors de l'électrophorèse migre avec la rapidité d'une bêta globuline alors que la vitamine B 12 plasmatique migre avec les α_1 globulines (45).

Il se produit donc à un certain moment une rupture du complexe FI-B12 .

Où se produit cette rupture ?

On ne sait pas si la liaison FI-B12 est rompue à la surface ou à l'intérieur de la cellule de la muqueuse iléale. Des expériences récentes (12) laissent supposer que cette rupture se produit après l'entrée dans la cellule du complexe FI-B12; ceci reste encore à confirmer.

- Le mécanisme exact de la rupture du complexe FI-B12 n'est pas connu.

Un grand nombre d'études récentes (40 - 28 - 51) ont paru montrer que les homogénats de muqueuse intestinale de rat et d'autres tissus variés étaient capables de libérer la vitamine B 12* préalablement liée au FI. Il semblait donc exister dans l'intestin un "releasing factor " (R.F.) c'est-à-dire un facteur de libération de la vitamine B 12 hors du complexe FI-B12, ce facteur étant peut-être de nature enzymatique.

Cependant ce facteur (RF) n'a pu être mis en évidence chez le rat qu'au niveau du duodénum alors que l'absorption se fait dans l'iléon.

De plus, d'autres travaux (128) suggèrent fortement qu'une grande partie si ce n'est toute l'activité attribuée au "RF" est due simplement à la vitamine B 12 non radioactive dans les différents extraits utilisés : en effet, si on met en présence un extrait intestinal et un mélange FI-B12*, il se produit un échange entre la vitamine B 12 non radioactive de l'extrait et la B 12* du complexe, celle-ci est libérée et devient alors dialysable tandis que la vitamine B 12 naturelle se complexe avec le FI. Or, si on réalise la même expérience en remplaçant l'extrait intestinal par une quantité de B 12 naturelle identique à celle qu'il contient, la

quantité de B 12* libérée du complexe FI-B12* est à peu près la même que dans l'expérience précédente. HERBERT (55) pense cependant qu'il existe probablement un R.F. mais qui n'est pas encore connu. On ne sait si ce système RF qui brise le complexe FI-B12 est spécifique pour le FI ou s'il s'agit d'une destruction non spécifique des mucoprotéines et mucopolysaccharides entraînant parmi d'autres la destruction du FI et la libération de la vitamine B 12.

Mais il s'agit peut-être d'un mécanisme plus simple (53) les conditions biochimiques à la surface ou à l'intérieur de la cellule de la muqueuse iléale peuvent être telles qu'elles produisent la rupture du complexe FI-B12, par exemple, par un processus d'hydrolyse en milieu alcalin.

- Devenir de la vitamine B 12 ainsi libérée

La vitamine B 12 ainsi libérée du FI, se retrouve, après la sortie du pôle basal de la cellule épithéliale iléale, pour la majeure partie dans les capillaires sanguins et très peu dans les lymphatiques intestinaux. BOASS (12)(cf. fig. 7) a montré par des études in vitro avec la vitamine B 12* que 91à97 % de la vitamine B 12 absorbée passe dans les capillaires sanguins et 3 à 9 % dans les lymphatiques.

V - Problème de l'absorption du FI. Anticorps circulants anti FI.

Comme on l'a dit plus haut, la vitamine B 12 plasmatique est liée à une globuline alors que le complexe FI-B12 se déplace à l'électrophorèse avec la rapidité des bêta globulines. Ceci est en faveur indirectement, d'une rupture de la liaison B12 - FI et de la non absorption du FI.

Mais comment expliquer, alors, la découverte d'anticorps anti FI dans le sérum d'environ 2/5 des Biermériens non traités par le FI.

Pour HERBERT (55) la présence chez les Biermériens de cet auto-anticorps ne constitue pas nécessairement la preuve que le FI est, normalement, absorbé au niveau

de l'intestin; les lésions gastriques associées à l'anémie de Biermer de l'adulte pourraient entraîner la libération d'un constituant antigénique FI, directement dans le courant sanguin. La formation d'anticorps anti FI serait donc un phénomène secondaire.

Ainsi, on ne peut conclure que l'homme normal peut absorber le FI.

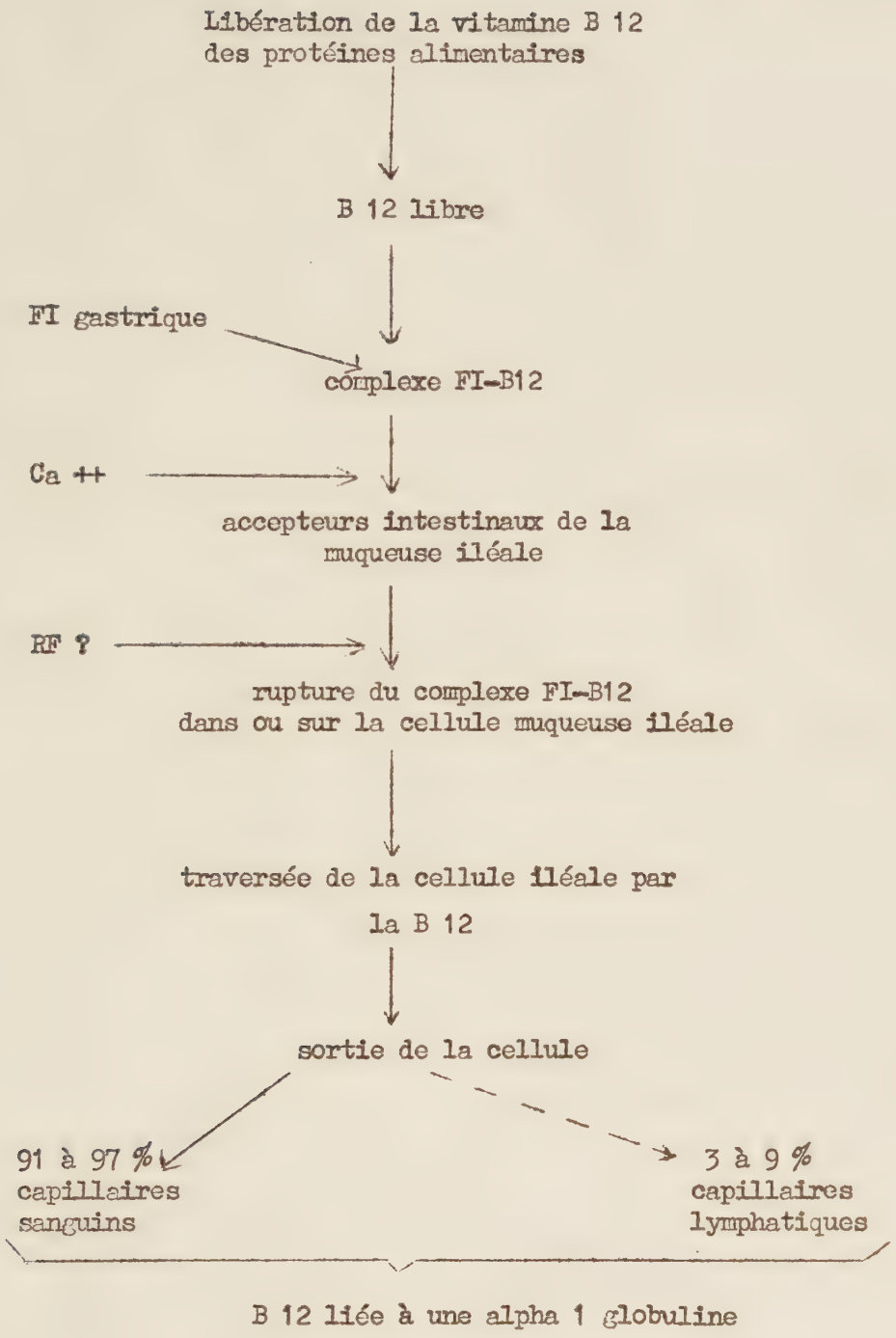
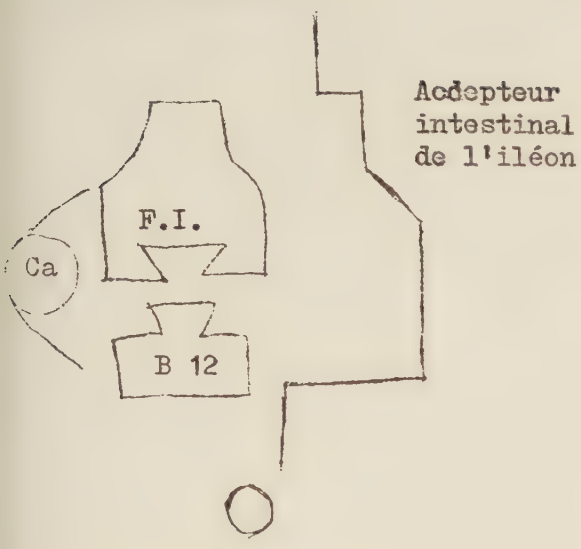


TABLEAU VIII - ETAPES DE L'ABSORPTION DE LA VITAMINE B 12

FIG. 5 (Herbert).



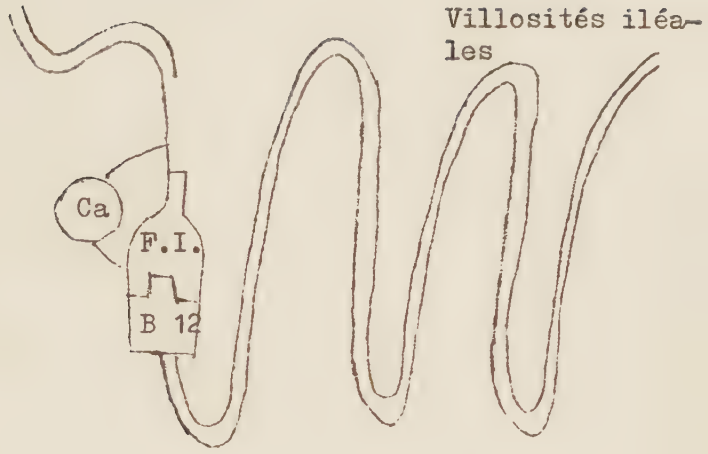


FIG. 6 (Wilson)

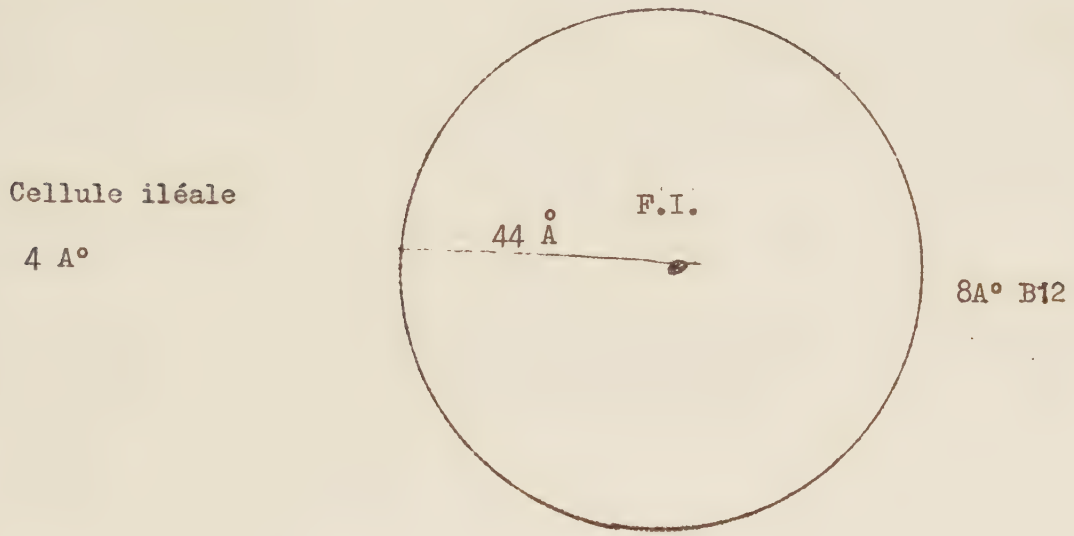
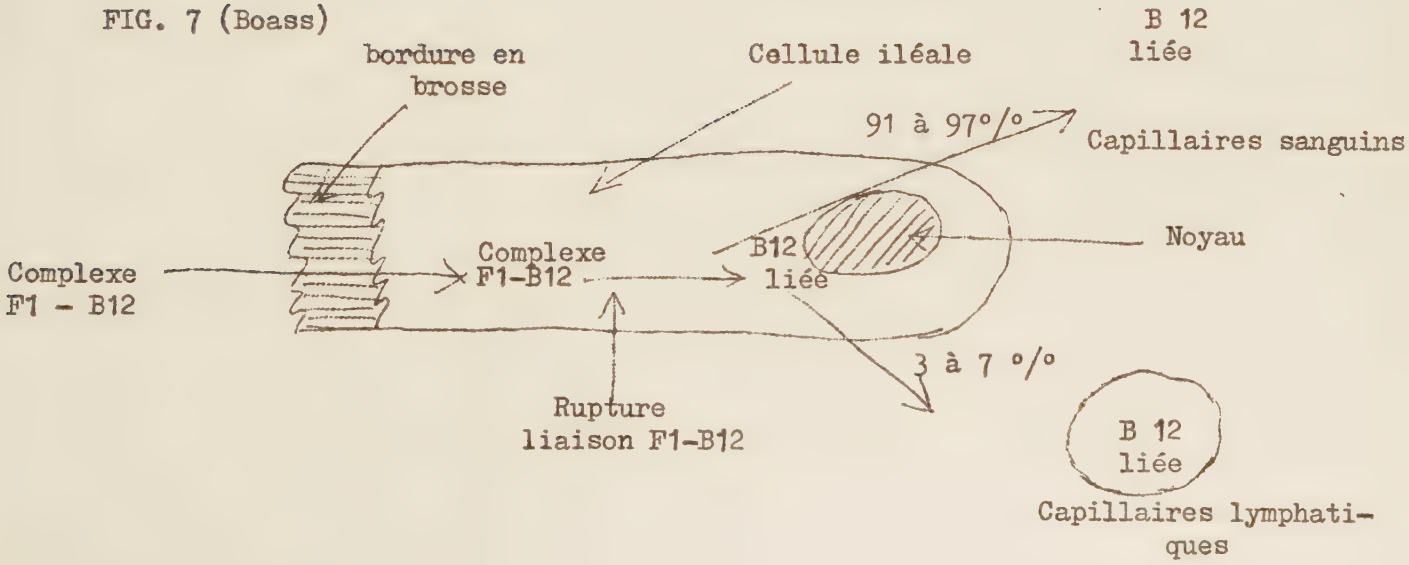


FIG. 7 (Boass)



CHAPITRE IV

PROBLEMES PATHOGENIQUES

Avant d'aborder la pathogénie de l'A.P. infantile elle-même, il est intéressant d'étudier les données actuelles sur la pathogénie de l'A.P. classique de l'adulte. En effet il semble exister un rapport entre les deux formes de la maladie, celles-ci ayant pu être constatées dans la même famille : le père du jeune malade de MOLLIN (91) a développé une A.P. authentique à l'âge de 54 ans.

Quoi qu'il en soit, le trouble fondamental de l'A.P. de l'adulte comme de l'enfant est le déficit en F.I. C'est l'origine de ce déficit qui reste discutée.

I - DONNES ACTUELLES SUR LA PATHOGENIE DE L'A.P. CLASSIQUE DE L'ADULTE

a) Les lésions gastriques sont classiquement tenues pour responsables de la perte du facteur intrinsèque .

En faveur de cette hypothèse plaident :

- la constance des lésions gastriques chez l'adulte,
- la précession des signes gastriques sur l'anémie notée dans certains cas.

L'achlorhydrie histamino-résistante et les lésions gastriques sont constantes chez l'adulte : l'attention a été attirée sur elles dès 1870 (FLINT-FENWICK).

L'atrophie gastrique du fundus sans signes inflammatoires a été longtemps considérée comme spécifique de la maladie (84 - 9) mais la pratique courante des tubages et biopsies gastriques (30 - 67 - 9 - 6 - 145) a permis de montrer qu'il n'en était rien :

- L'atrophie gastrique complète ne s'observe que dans 40 % des cas.

- Tous les aspects allant de la gastrite atrophique à l'atrophie gastrique complète peuvent être rencontrés, aucun n'est pathognomonique de l'A.P. les mêmes aspects pouvant être réalisés lors des gastrites chroniques ne s'accompagnant pas d'anémie.

La précession des lésions gastriques sur l'anémie a été parfois constatée.

- ROBERTSON (114) cite le cas d'un homme présentant à l'âge de 65 ans une atrophie gastrique avec achlorhydrie sans signes cliniques d'anémie de Biermer, qui 5 ans après, avait constitué le tableau complet de la maladie,

- CALLENDER et SPRAY (21) ont suivi pendant une période de 4 à 8 ans, I7 sujets apparentés à des Biermériens connus, présentant un état dit "prépernicieux par certains, c'est-à-dire achlorhydrie et lésions gastriques sans anémie et signes cliniques :

- une fois que l'achlorhydrie et les modifications gastriques sont apparues et que l'absorption de la vitamine B 12 est diminuée il y a, à quelques exceptions près, une chute régulière du taux de la vitamine B12 marquée,

- dans un cas, le tableau de l'A.P. s'est installé

- quatre sujets ont été traités par la vitamine B 12,

- les autres restent bien portants, bien qu'ayant une vitamine B 12 sérique basse.

c) En fait le rôle exact des lésions gastriques de l'A.P. de l'adulte reste imprécis.

- Si ces lésions semblent constantes elles ne sont pas suffisantes pour déterminer la maladie. En effet, les gastrites chroniques atrophiques non biermériennes qui peuvent comporter les mêmes lésions anatomiques de l'A.P. y compris l'atrophie gastrique complète, ne s'accompagnent pas d'anémie mégaloblastique.

- De nombreuses études ont été faites sur l'absorption de la vitamine B 12* dans les gastrites non biermériennes (143 - 123 - 20).

Si, en général, il existe un parallélisme net entre l'intensité des lésions atrophiques et les troubles de l'absorption de la B 12*, tous les auteurs trouvent un nombre de cas discordants, suffisamment important pour indiquer qu'une sévère gastrite atrophique ou même une atrophie gastrique complète ne coexiste pas toujours avec une perte de sécrétion de FI.

- La gastrite atrophique chronique, même après de longues années d'évolution ne conduit que rarement à l'A.P. : MACKAY (81) a suivi pendant 9 ans, 30 cas de gastrite atrophique chronique (moyenne d'âge des malades : 56 ans) aucune A.P. ne s'est constituée, bien que dans l'ensemble le taux de B 12 sérique et l'absorption de la B 12 aient diminué, les lésions gastriques augmentant ou restant stables.

b) Pour certains auteurs (123-91) les lésions gastriques sont secondaires au déficit en FI.

Pour MOLLIN (&I) la carence prolongée en vitamine B 12, liée au défaut de FI, entraîne des lésions gastriques irréversibles au bout d'un certain temps d'évolution. Il estime (92) dans le cas du malade de ROBERTSON, présentant une atrophie gastrique 5 ans avant la constitution d'une anémie de BIERMER, qu'il faudrait établir que l'atrophie gastrique a bien précédé le développement de la carence en B 12 car tant qu'on n'a pas établi que l'atrophie gastrique précède la perte de FI et le développement de la carence en B 12, la relation entre atrophie gastrique et A.P. sûrement étroite, reste encore incertaine.

Cette conception de MOLLIN du caractère secondaire des lésions gastriques concorde avec l'hypothèse de LAMBERT, déjà citée plus haut : l'anémie de BIERMER de l'adulte serait liée à un déficit congénital partiel en FI, prédipposant à l'atrophie gastrique qui conduirait elle-même secondairement à la perte complète de FI.

B - ROLE DES AUTO-ANTICORPS

En effet, depuis 1958, différents travaux (108 - 134 - 64 - 39 - 2 - 117 (-

118 - 132 - 133) ont permis de mettre en évidence dans le sérum des Biermériens adultes des auto-anticorps :

- auto-anticorps anti FI
- auto-anticorps anti-cellules pariétales gastriques.

a) Mise en évidence de ces anticorps

1°) Anti-corps anti FI :

Différentes techniques sont utilisées pour les mettre en évidence :

- Méthode in vivo (64-65-133). Lors de l'épreuve d'absorption de la B 12* chez un Biermérien connu, on ajoute au complexe FI humain purifié-B 12* donné per os, une certaine quantité de sérum d'un Biermérien à tester. Si ce sérum contient des anticorps anti FI, ceux-ci neutralisent le FI du complexe FI-B12*, la B 12* n'est alors pas absorbée.

- Méthode in vitro :

- électrophorètique (64-65-133)

La mobilité électrophorétique d'un complexe FI humain-B 12* est modifiée par l'adjonction d'un sérum de Biermérien, si celui-ci contient des anticorps anti-FI.

C'est la gamma globuline du sérum inhibiteur qui se combine avec le complexe FI-B12* (64-65) : en effet, d'une part le complexe FI-B 12* migre avec la fraction gamma globulinique du sérum sur le papier d'électrophorèse, d'autre part la gamma globuline préparée à partir du sérum inhibiteur, altère la mobilité électrophorétique du complexe FI-B12 * sur gel d'amidon.

- Autre méthode in vitro (108)

- Inhibition à l'aide d'un sérum de biermérien à tester, du captage de la B 12* par un suc gastrique humain normal. Si le sérum a tester contient des anticorps anti FI, ceux-ci neutralisent le FI du suc gastrique utilisé et le captage de la B 12* est diminué. La vitamine B 12* non liée est séparée par dialyse puis on calcule le %

de rétention de radioactivité du mélange sérum-suc gastrique que l'on compare à celui obtenu en utilisant des sérums étalons.

Résultats

- Environ 2/5 des biermériens adultes présentent dans leur sérum d'anticorps anti FI qui est une 7 S gamma globuline (65).

- Sujets normaux : 0 % d'anticorps anti FI (2-42).

2°) Anticorps anti cellules pariétales gastriques

Ils sont mis en évidence :

- par déviation de complément (132-133-42) en utilisant des sérums anti-muqueuse gastrique humaine. Il existe une réaction croisée avec les extraits de muqueuses gastriques d'autres espèces.

50 à 60 % des Biermériens adultes sont positifs
5 % des sujets normaux (132)

- Par immunofluorescence (132-133-42). C'est une méthode plus sensible que la précédente, permettant de mettre en évidence des anticorps anticytoplasme des cellules pariétales gastriques chez :

- 85 % des Biermériens adultes,
- 93 % des Biermériens adultes âgés de moins de 60 ans, en moyenne
- 11 % des sujets normaux,
- 5 % des sujets N < 60 ans,
- 16 % des sujets N > 60 ans.

Le pourcentage des sujets positifs diminue un peu avec l'âge chez les biermériens alors que c'est l'inverse dans la population normale.

Les anticorps mis en évidence par déviation du complément et par immunofluorescende sont les mêmes, mais sont différents des anticorps anti FI (85).

b) Signification de ces anticorps

1°) Différentes enquêtes apportent des données intéressantes

- ADAMS (4) d'une part et VELDE (138) d'autre part, explorant chacun 20 sujets non biermériens présentant des anticorps anticellules pariétales gastriques ont trouvé dans tous les cas une hypo ou une achlorhydrie histamino-résistante et des lésions variables de gastrite atrophique chronique allant jusqu'à l'atrophie gastrique complète dans 9 cas d'ADAMS.

- VELDE (139) a mené une enquête immunologique chez 220 sujets de la famille de Biermériens. Il trouve :

- 20 % d'anticorps anticellules pariétales gastriques dans ce groupe,
- 6 % dans un groupe témoin.

- L'étude de FISHER (42) est particulièrement intéressante. Elle compare la fréquence :

- des anticorps anticellules pariétales gastriques,
- des anticorps anti FI,
- des anticorps antithyroïdiens.

dans :

- 86 cas d'anémie de Biermer,
- 16 cas de gastrite atrophique chronique non biermérienne (cf tableau IX).

Le pourcentage élevé d'anticorps anticellules pariétales gastriques relativement voisin dans les deux groupes contraste avec la fréquence des anticorps anti FI dans l'A.P. (56 %) et l'absence complète de ceux-ci dans les gastrites. Cette discordance est confirmée dans une autre enquête (35); 57 % d'anticorps anti FI dans l'A.P., absence complète dans la gastrite chronique.

Par contre, les anticorps antithyroïdiens, en dehors de toute affection thyroïdienne clinique associée paraissent un peu plus fréquents dans les gastrites (50 %) que dans l'A.P.

Anticorps	Technique	86 cas d'A.P. d'adultes	16 cas gastrites atrophiques chroniques	23 sujets normaux
Anticellule pariétale gastrique	Déviation du complément	53 %	38,5 %	4 %
	Immuno-fluorescence	84,5 %	62,5 %	11 %
Anti F.I.	Inhibition du captage de la vit. B12 Co60 par un mélange du sérum à tester et de suc gastrique normal	56 %	0 %	0 %
Anti-thyroglobuline	Hémagglutination	25,5 %	50 %	

TABLEAU IX : Etude comparative des gastrites chroniques et des A.P. au point de vue immunologique (FISHER).

Cette étude des anticorps antithyroïdiens a été motivée par l'association plusieurs fois rencontrée, de l'A.P. avec des maladies dans lesquelles un processus d'autoimmunité est impliqué: lupus érythémateux disséminé (34-37), maladie d'Addison (93-107) surtout affections thyroïdiennes (121-77-37-36). myxoedème, thyroïdite d'Hashimoto.

C'est ainsi qu'on a pu constater que :

- 25 à 45 % des Biermériens adultes ont des anticorps antithyroïdiens en dehors de tout signe clinique d'affection thyroïdienne (63-86-42);

- à l'inverse 22 % des cas d'hypothyroïdie spontanée, 29 % des cas de thyroïdite d'Hashimoto ont des anticorps anticellules pariétales gastriques en dehors de tout signe d'anémie de Biermer (63).

2°) Quelles conclusions peut-on tirer de ces différentes enquêtes immunologiques ?

Elles montrent :

- la présence d'auto-anticorps dans le sérum d'un certain nombre de Biermériens.

- L'association de l'A.P. avec des maladies auto-immunes, en particulier thyroïdiennes, au cours desquelles on peut mettre en évidence des anticorps anticellules pariétales gastriques, de même qu'on peut déceler chez les Biermériens des anticorps antithyroïdiens.

Toutes ces constatations suggèrent à divers auteurs (133-139-81-42-121) que l'anémie de Biermer peut être rangée dans le cadre des maladies auto-immunes. La prédisposition génétique actuellement admise dans ces maladies (37-18-105) cadre bien avec l'existence certaine d'un facteur héréditaire dans l'A.P.

Mais le rôle exact des différents auto-anticorps dans l'A.P. reste imprécis.

Pour de nombreux auteurs (133-42-81) les anticorps anticellules pariétales

gastriques seraient responsables de la gastrite atrophique biermérienne. Mais ces anticorps ne sont pas spécifiques de l'A.P. puisqu'ile sont aussi présents dans les gastrites atrophiques non biermériennes avec une fréquence voisins (42).

Ils pourraient n'être que secondaires (53) aux lésions gastriques mais seraient susceptibles à leur tour de les aggraver (lésions auto-entretenues).

Les anticorps anti FI seraient aussi pour certains (55) secondaires aux lésions gastriques. FISHER (42) par contre, étant donné le contraste entre la fréquence des anticorps anti FI dans l'A.P. et leur absence dans la gastrite atrophique chronique, pense qu'ils ne sont pas secondaires puisque, dans les deux groupes, existent les mêmes lésiohs gastriques. Ils joueraient donc un rôle dans la génèse de l'anémie de Biermer :

Le FI serait neutralisé par les anticorps spécifiques dans l'estomac ou l'intestin grêle, ou plutôt à l'intérieur de la cellule intestinale ou gastrique elle-même, car on n'a jamais mis en évidence d'anticorps anti FI dans le suc gastrique ou intestinal des Biermériens. En effet, même les Biermériens ayant des anticorps anti FI dans leur sérum présentent une normalisation des tests d'absorption de la B 1 2*, quand on ajoute à celle-ci du FI humain.

D'après cette hypothèse de FISHER, les Biermériens n'auraient donc pas un défaut irréversible d'activité FI du suc gastrique.

Ceci cadrerait avec le fait, d'une part, que l'administration de cortisone à des Biermériens, diminue le taux des anticorps anti FI circulants, et améliore l'absorption de la B 12* (134) d'autre part, que les Biermériens adultes présentent des rémissions transitoires incomplètes en dehors de tout traitement.

C - HYPOTHESES PATHOGENIQUES SUR L'ANEMIE DE BIERMER DE L'ADULTE

Une hypothèse pathogénique sur l'origine du déficit en FI dans l'A.P. de l'adulte doit tenir compte de certains faits primordiaux :

- la constance de l'achlorhydrie et des lésions gastriques atrophiques,

- la précession des lésions gastriques sur l'apparition de l'anémie dans certains cas,

- la présence d'auto-anticorps chez un grand nombre de Biermériens,

- l'existence d'un facteur héréditaire certain,

- la constatation chez les sujets apparentés aux Biermériens d'un état prépernicieux associant de façon plus ou moins complète une dimunution de l'absorption de la vitamine B 12, une achlorhydrie, des lésions gastriques, cet état pouvant ne jamais évoluer vers une A.P.

L'hypothèse de LAMBERT (75) parait expliquer ces divers constatations.

L'A.P. serait transmise par un gène autosomique dominant qui, à l'état hétérozygote chez l'adulte, serait responsable d'un déficit partiel en FI. Celui-ci :

- pourrait rester isolé, entraînant simplement un trouble partiel de l'absorption de la vitamine B 12 retrouvé chez 20 % des sujets apparentés aux Biermériens (20).

- mais prédisposerait, par l'intermédiaire d'une carence prolongée en vitamine B 12 à l'atrophie gastrique conduisant à la perte totale du FI et à la constitution de l'A.P. Ceci expliquerait :

- la date tardive d'apparition de l'A.P. chez l'adulte,

- l'augmentation avec l'âge de la fréquence de l'achlorhydrie et des lésions gastriques chez les sujets apparentés aux Biermériens, par rapport aux sujets témoins (20 - 83).

LAMBERT, dans son hypothèse ne tient pas compte de la présence d'auto-anticorps chez de nombreux Biermériens.

Le rôle des auto-anticorps dans l'A.P. n'est pas clair. Si la présence des anticorps anti-cellules pariétales gastriques constatée avec une fréquence dans les gastrites atrophiques biermériennes ou non, peut plaider en faveur de la nature

auto-immune de ces gastrites, la signification des anticorps anti FI est plus discutée. Pour certains (55) ils sont simplement secondaires aux lésions gastriques, pour d'autres (42) étant donné qu'on ne les trouve que dans les seules gastrites biermériennes, ils joueraient un rôle spécifique dans l'A.P.

On est alors conduit à penser que la pathogénie de l'A.P. de l'adulte n'est peut-être pas univoque (75-42) :

- Certains cas seraient liés au déficit partiel en FI, transmis héréditairement, conduisant à l'atrophie gastrique et à l'A.P.

- d'autres seraient liés à une gastrite atrophique primaire responsable de la perte du FI. Cette gastrite serait peut-être auto-immune et les auto-anticorps anti FI y joueraient un rôle spécifique. Le fait qu'ils ne soient pas constatés dans les gastrites atrophiques non biermériennes expliquerait l'absence d'anémie dans celles-ci malgré l'existence de lésions gastriques identiques à celles de l'A.P.

De telles formes d'anémie de Biermer rentreraient dans le cadre des maladies auto-immunes.

II - PATHOGENIE DE L'A.P. INFANTILE

A) Comme dans l'A.P. de l'adulte, le trouble fondamental est le déficit en FI, bien mis en évidence dans tous les cas retenus.

B) Mais alors que dans l'A.P. de l'adulte il existe des lésions gastriques constantes, en partie ou totalement responsables du déficit en FI, dans le plus grand nombre des cas d'A.P. infantile, bien que le déficit en FI soit certain, la sécrétion acide de l'estomac est normale ainsi que l'aspect histologique de la muqueuse gastrique.

Pour MOLLIN (91), ce fait plaiderait en faveur du caractère secondaire des lésions gastriques. Celles-ci seraient, en effet, secondaires à la carence prolongée en vitamine B 12. Chez l'enfant où l'anémie est en règle d'apparition précoce, la durée de la carence ne serait pas assez importante pour que des lésions gastriques apparaissent.

Ainsi le malade de MOLLIN (91) traité depuis l'âge d'un an n'a pas de lésions gastriques à l'âge de I8 ans.

Un autre argument en faveur de cette hypothèse est l'achlorhydrie transitoire, observée chez l'enfant en période anémique, dans deux cas (III-I02) disparaissant après traitement vitaminique. Elle serait peut-être liée à une atteinte atrophique gastrique débutante, mais encore réversible. Cependant on s'explique alors mal l'absence de lésions gastriques chez la malade d'HARRIS-JONES où l'anémie n'est découverte qu'à l'âge de I6 ans.

C) Il est aussi intéressant d'étudier les résultats des recherches d'auto-anticorps pratiquées dans certains cas d'A.P. infantile.

1°) La recherche d'anticorps anti-cellules pariétales gastriques a été faite deux fois (cf tableau II).

- dans le cas de QUINTO (107) l'absence de ces auto-anticorps coexiste avec une achlorhydrie et une atrophie gastrique.

- dans le cas de CANLORBE (22) : ils sont également absents, mais l'estomac est normal au point de vue fonctionnel et histologique.

2°) La recherche d'auto-anticorps anti FI a été pratiquée 8 fois (cf Tableau II).

- Dans 5 cas : elle est négative
- Dans 3 cas : elle est positive.

Il faut noter que seuls ces derniers ont une achlorhydrie histamino-résistante et une atrophie gastrique, les cas négatifs ayant un estomac normal. Pour HERBERT (55) ce fait serait en faveur du caractère secondaire des anticorps anti FI.

D) Conclusions

La pathogénie de l'A.P. infantile comme celle de l'A.P. de l'adulte reste mal élucidée, si le trouble fondamental est dans les deux cas le déficit en FI, l'origine de celui-ci n'est pas clairement précisée.

Tous les auteurs ayant publié les cas récents d'A.P. infantile considèrent que le déficit en FI étant démontré, il s'agit d'authentiques anémies de Biermer de l'enfant.

D'autres auteurs (73-74) admettent pour anémies de Biermer infantiles, les seuls cas où existent une achlorhydrie et des lésions gastriques, les autres cas sans lésions gastriques étant liés à une absence congénitale de FI.

Il nous semble qu'avec HERBERT (55) on peut individualiser deux groupes d'A.P. infantile :

1) Premier groupe :
caractérisé par :

- une installation précoce de l'anémie, dans la première enfance.
- l'absence d'achlorhydrie et de lésions gastriques
- l'absence d'anticorps anti FI, peut-être parce que l'antigène FI n'a jamais été présent.

- l'anémie dans ces cas serait liée à une absence congénitale de FI existant en dehors de toute autre anomalie gastrique. Elle apparaitrait après l'épuisement des stocks foetaux de vitamine B 12., dans un délai variable dépendant de divers éléments : richesse plus ou moins grande du régime en vitamine B 12, existence d'infections, d'hémorragies de parasitose digestive (78-83), transmission passive par la mère d'une quantité plus ou moins importante de B 12 (127).

Deuxième groupe

caractérisé par :

- la survenue plus tardive de l'anémie dans la seconde enfance ou l'adolescence
- la présence d'une hypo ou d'une achlorhydrie et de lésions gastriques plus ou moins importantes,
- la présence fréquente d'anticorps enti FI,
- dans ces cas, les lésions gastriques seraient responsables du déficit en FI.

Dans ce groupe on pourrait inclure :

- d'une part les cas d'A.P. infantiles isolées avec lésions gastriques,
- d'autre part les cas d'A.P. infantiles associées à une polyendocrinopathie (hypoparathyroïdisme, insuffisance surrénale) qui présentent tous des lésions gastriques (107-55).

Le rôle des anticorps anti FI constatés dans ces seuls cas d'A.P. infantile avec lésions gastriques, reste imprécis : secondaires aux lésions gastriques ou au contraire jouant un rôle spécifique dans la maladie, comme pourrait le signifier l'amélioration des test d'absorption de la vitamine B 12 sous corticothérapie chez le malade de PEARSON (55) où l'A.P. est associée à un hypoparathyroïdisme.

Ainsi, comme la pathogénie de l'A.P. de l'adulte, celle de l'A.P. infantile ne paraît pas univoque (Cf fig. 8)

- Le groupe des A.P. infantiles sans lésions gastriques en rapport avec une absence congénitale et complète de FI, peut être relié, comme on l'a vu précédemment, par l'hypothèse de LAMBERT, à certains cas d'A.P. de l'adulte, si on considère que dans ces cas la maladie est transmise par un gène dominant qui :

- à l'état d'homozygote chez l'enfant entraîne un déficit complet en FI sans autre anomalie gastrique;

- à l'état hétérozygote chez l'adulte entraîne un déficit partiel en FI prédisposant à l'atrophie gastrique et à l'A.P.

- Le groupe des A.P. infantiles avec lésions gastriques serait par contre à rapprocher des gastrites atrophiques primaires de l'adulte conduisant à la perte totale du FI, où le rôle spécifique des anticorps anti-FI peut se discuter et qui pourrait alors se ranger dans le cadre des maladies auto-immunes.

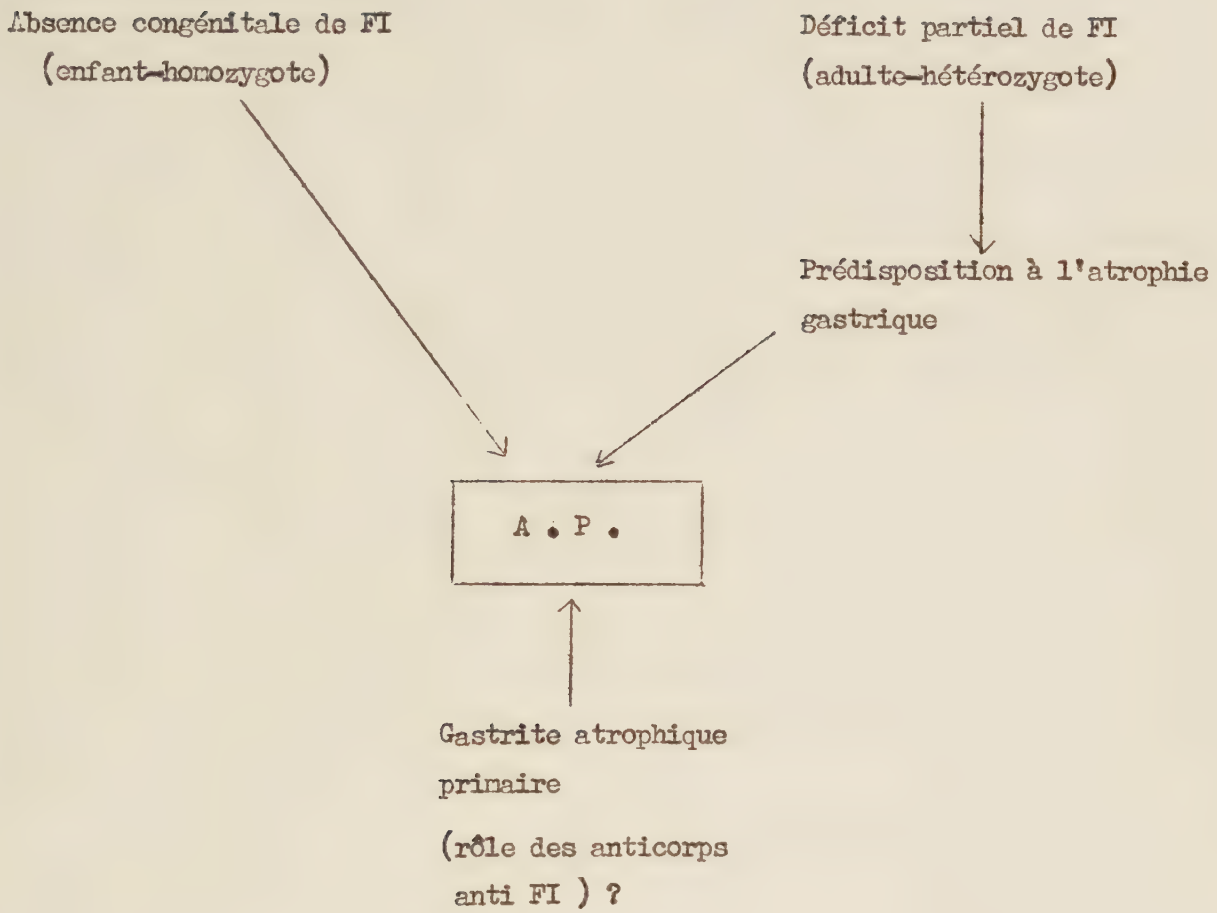

Absence congénitale de FI
(enfant-homozygote)
Déficit partiel de FI
(adulte-hétérozygote)
Prédisposition à l'atrophie gastrique
A . P .
Gastrite atrophique primaire
(rôle des anticorps anti FI) ?

FIGURE 8

TABLEAU I - SIGNES

AUTEURS	Année de publication	SEXE	AGE		Durée d'observ.	Signes digestifs.	Glossite ou modif. de la langue.	Subictère (hémolyse)
			Lors des 1er signes	Lors du ▲ de l'anémie				
REISNER Cas 1	1951	soeur ♀	2	2	8 6/12	+	+	O
REISNER Cas 2		soeur ♀	8	8 3/12	6/12	+	+	±
MOLLIN	1955	♂	7/12	1 1/12	18	O	O	O
STEVENSON	1956	♂	2 4/12	4	5	+	±	O
HARRIS JONES	1957	♀	14	16		+	+	+
LEIKIN Cas 1	1960	soeur ♀	1 6/12	1 6/12	4	+	O	O
LEIKIN Cas 2		frère ♂	1	2	1	+	O	O
LAMBERT Cas 1	1961	frères ♂	8/12	8/12	6	+	+	O
LAMBERT Cas 2		♂	9/12	1	5/12	+	+	O
CLEMENT	1961	♂	4/12	1	5	+	+	±
OEHME	1962	♀	1 5/12	3		O	O	O
WATERS Cas 1	1963	frères ♂	9/12	9/12	11	⊖	+	O
WATERS Cas 2		♂		6/12	9	O	O	O
PEARSON	1964	♀	10	10	2	+	+	O
CANLORBE	1965	♂	3/12	1 11/12	7	+	+	O
QUINTO	1962	♀	10	10		+	+	O

+ = symptôme présent,
O = symptôme absent
pas de signe = symptôme non mentionné

CLINIQUES DE L'ANEMIE DE BIERMER INFANTILE

S. neuro.	S. hémorr.	Foie	Rate	Dévelop. st-pondéral	Dévelop. sexuel	Dévelop. intellectuel	Signes divers	Albuminurie	Carence aliment.	Infections répétées.
+	O	↗	N	N		N	O	O	O	O
+	O	↗	N	N		N	O	O	O	O
O	O	N	↗	< N	< N	< N	O		O	O
O	O	↗	N	< N		N	O	O	O	O
O	hémorrag. de la rétine	N	↗	N		N	O			
O	O	↗	N	< N		N	oedèmes	+	O	O
O	O	↗	N	< N		N	oedèmes	O	O	O
O	O	↗	N	< N		< N	O	O	+	+
O	purpura	↗	N	< N		< N	O	O	+	+
O	O	N	N	N		N	O		O	O
O	O	N	N	N		N	O	O	O	O
O	epistaxis	N	N	N		N	O		O	O
O	O	N	N	N		N	O		O	O
O	O	N	N	N		N	hypoparathyroïdisme + Addison	O	O	O
O	écchymos.	N	N	< N		N	O	+	+	+
O	O	N	N	N		N	Hypoparat. + insuf. sur. chronique	O	O	+

TABLEAU II

ESTOMAC ET ANEMIE DE BIERMER INFANTILE

	AUTEURS	AGE au début de l'aném.	AGE lors de l'ex. gast.	CLH gastrique ap. Hist. Rechute	CLH gastrique ap. Hist. Rémission	pH gast. ap. histam.	Pepsine	Biopsie gastriq.	Anticorps Anti FI	Anticorps anti. cellu. pariét. gas.
	Cas 1 REISNER	2	8	O	+					
	cas 2	8	8 6/12	↓	+					
	MOLLIN	1 1/12	19		+		N	N		
	STEVENSON	4	7 6/12	+		2,10	N			
	HARRIS JONES	16	16	+			N	N		
	Cas 1 LEIKIN	1 6/12	2 6/12	+		1	N	N		
	Cas 2	2	2	+		2,4	N	N		
	Cas 1 LAMBERT	8/12	6 6/12	+			N	N		
	Cas 2	1	1 5/12	+			N	Atroph. gast. partiel.		
	CLEMENT	1	4 6/12	+		2,1	N	discrète gast. superf.		
	OEHEME	3	3	+						
	Cas 1 WATERS	9/12	12	+				N		
	Cas 2	6/12	9	+				N		
	PEARSON	7/12	2 8/12	O	+			N après 3 sem. de tt.	O	
	CANLORBE	1 11/12	6 7/12	↓				discrète gastrite superficielle		O
	LURIE	15	16	O				Atrophie gastrique	+	
cités par Hébert	cas 1 WILSON	8/12	8/12	+				N	O	
	Cas 2	1	13	+				N	O	
	CUMMINGS	8/12	6	+					O	
	McINTYRE	1 2/12	11	+				N	O	
Hypoparathyroïdisme	PEARSON	11 5/12	11 5/12	O				Atrophie gastrique	+	
	QUINTO	10	10	O		7		Infiltration lymph. de la ss-muqueuse	+	O

AUTEURS	Vit. B 12 sérique en µµg/ml	ABSORPTION B 12* DONNEE SEULE			ABSORPTION B 12* + F I			Preuve du déficit en FI par administration du suc gastrique du malade à un Biermérien.
		Test de Schilling % B 12* excrétée	Test de Glass fixation hépati.	Test de Heinle % B 12 absorbée	Test de Schilling % B 12 excrétée	Test de Glass fixation hépati.	Test de Heinle % B 12 absorbée	
Cas 1 REISNER								+ test de Reiman
Cas 2								+
MOLLIN	80	0%		< 10 % 40% après Carbachol	12 %		66 %	+
STEVENSON	0	4,6 %			22,5 %			+
HARRIS JONES	50	4,8% 15,7% après Carbachol			17,5%			+
Cas 1 LEIKIN	34	1,1 %			12,2 %			+
Cas 2	0	2,3 %			9,2 %			+
Cas 1 LAMBERT	60		0			+		+
Cas 2	30		0			+		+
CLEMENT		9 %		0 %			70 %	+
DEHME		0,15 %			8,3 %			
Cas 1 WATERS	50	0 % 6,5 % après Carbachol			27,8 %			+
Cas 2	80	0% 0% après Carbachol			12 %			+
PEARSON		0,7 % 1 % après Carbachol			4,2 %			Activité FI du suc gastrique nulle in vitro
QUINTO	50	1,3 %			13,5 %			
CANLORBE				0 %		+	49 %	

TABLEAU III - EPREUVES ISOTOPIQUES A LA B 12 MARQUEE
AU COURS DE L'ANEMIE DE BIERMER INFANTILE

AUTEURS	Nombre d'enfants anémiques de la famille.	Consanguinité des Parents	Membres de la famille explorés	Examen clinique	Hémogram.	Médullogramme.	C. L. H. gastrique	Biopsie gastrique	Absorption B_{12}	Vit. B_{12} sérique
REISNER	2	O	Père Mère 2 frères	N N N						
MOLLIN	1	4è °	Père Mère 5 frères (2 DCD) 2 1	A. P. à 54 ans N N N	anémie N N	mégaloblastose	O N N	atrophie gast. N N	↙ type A. P. N N	↙ N N
STEVENSON	1	O	Père Mère	N N	N N				N N	N N
HARRIS JONES	1	O	Père Mère 1 frère 1 soeur	N N N N	N N N N					N N N N
LEIKIN	2	O	Père Mère	N N	N N	N N	N N		N N	
LAMBERT	2	O	Père Mère 2 demi-F 1 frère	N N N N	N N N		N N N		N ↙	 N
CLEMENT	1	O	Père Mère 1 frère	N N N						
WATERS	2	O	Père Mère Fratrie (1 DCD) Fratrie (5 BP)	N N N	N N anémie macrocyt.	N N			↙ limite Cf. tabl. V	limite N N sauf 1 taux limite
PEARSON	1	3ème°	Père Mère 1 soeur 1 soeur	N N N N	N N N N				N N N	
CANLORBE	1	O	Père Mère 3 frères	N N N					Nlimite N 2 N 1 N (limite)	

DEUXIEME PARTIE

ANEMIE D'IMERSLUND-NAJMAN-GRASBECK

ou

MALABSORPTION SPECIFIQUE DE LA VITAMINE B 12

L'étude des 22 cas retenus (cf. fig. 1 p. 33) permet de dégager les caractères particuliers de cette anémie.

Nous envisagerons successivement :

- les données cliniques,
- les problèmes pathogéniques :

. origine de la malabsorption intestinale de la vitamine B 12
. Signification de la protéinurie

- les problèmes génétiques.

CHAPITRE I

DONNEES CLINIQUES

(cf.tableau X)

a) Les circonstances de découvertes de l'anémie sont les mêmes que celles de l'anémie de Biermer infantile : pâleur, fièvre inexpliquée, troubles digestifs, altération de l'état général...

b) La date de l'apparition des premiers troubles est en général très précoce, en règle au cours de la deuxième année de la vie :

- l'âge de début est inférieur à 2 ans dans I8 cas sur 22.
- dans les 4 autres cas il est de 27 mois, 3 ans, 4 ans, II ans.

c) Le tableau clinique de la période d'état est le même que celui de l'anémie de Biermer infantile au point de vue hématologique, mais s'individualise par :

- l'existence d'une protéinurie
- une fonction gastrique en règle normale
- les résultats des tests d'absorption de la vitamine B 12 marquée.

1) La protéinurie

- existe dans 21 cas sur 22. Dans le seul cas où elle est absente, le tableau de l'anémie elle-même est inchangé.

- est modérée en règle inférieure à 2 g/l,

- permanente, persistant même après traitement vitaminique dans 16 cas, intermittente dans 3 cas.

- L'électrophorèse des urines dans I2 cas où elle a été pratiquée montre que les protéines urinaires sont identiques aux protéines sériques, la majeure partie étant constituée d'albumine (52,5 à I00 %).

- l'absence d'infection urinaire est constatée dans tous les cas sauf un où elle est expliquée par une lithiase urinaire (62).

- les épreuves fonctionnelles rénales tant glomérulaires que tubulaires sont normales dans les 20 cas où elles ont été étudiées, même après plusieurs années d'évolution.

Cependant, sur 15 chromatographies des acides aminés qui ont été pratiquées, il existe une hyperaminoacidurie dans 4 cas :

- SPURLING (125) signale dans ses deux observations portant sur deux soeurs, un excès de taurine, éthanolamine, histidine, constaté en période de rémission.

- IMERSLUND (62) note une hyperaminoacidurie (excès d'alanine, glycine, glutamine) dans 2 cas sur I0, atteignant deux frères durant une rémission, (cas I et II), constatée également par la seule recherche faite en période anémique (cas II).

- L'urographie intraveineuse pratiquée dans I7 cas a montré dans 5 cas présentant une protéinurie, l'existence de malformations congénitales de l'arbre urinaire, à type de duplication plus ou moins prononcée de l'uretère et du bassinet.

Ces anomalies urinaires sont uniquement constatées parmi les malades d'IMERSLUND (5 cas sur I0, dont 2 dans la même fratrie).

- Une biopsie rénale a été faite dans 2 cas (46): dans l'un la biopsie porte sur un trop petit fragment (3 glomérules) pour être interprétable, dans l'autre le fragment de parenchyme rénal examiné est normal.

2) Fonction gastrique

- La sécrétion acide gastrique est normale dans I8 cas. Cependant LAMY (74) signale dans l'une de ses observations une achlorhydrie gastrique transitoire lors d'une rechute, disparaissant après traitement. Dans 2 cas (116 bis) il existe une achlorhydrie histamino-résistante.

- La biopsie gastrique pratiquée dans 6 cas montre :

. dans 4 cas : une muqueuse gastrique histologiquement normale

. dans 2 cas (116 bis) un degré discret de gastrite superficielle dans l'un (infiltration plasmocytaire du chorion), un aspect de gastrite atrophique débutante dans l'autre, mais sans métaplasie pseudo-pylorique ou caliciforme.

3) Etude de l'absorption de la vitamine B 12 marquée (cf tableau XI)

Dans les 22 cas que l'on associe ou non du facteur intrinsèque à la vitamine B 12 marquée, l'absorption est nulle ou minime.

Lors du test de SCHILLING, le taux d'excrétion urinaire est toujours inférieur à 2 % de la dose ingérée et souvent même inférieure à 1 %.

4) Etude immunologique :

Dans les 3 cas où elle a été pratiquée (116 bis - 46) la recherche d'anticorps anti FI est négative. L'étude des anticorps anti-cellules pariétales gastriques n'a été faite dans aucun cas.

d) L'évolution

- se fait rapidement vers la guérison, sous traitement vitaminique, mais la rechute est constante dans un délai variable de 6 à 18 mois en cas d'arrêt thérapeutique (62).

- Par contre, la protéinurie persiste toujours, parfois cependant plus discrète qu'à la phase anémique, mais elle reste isolée, sans insuffisance rénale, même après plus de 20 ans d'observation (46-62).

- LAMY (74) a constaté la disparition de l'anémie et de la protéinurie à l'âge adulte, dans deux de ses cas personnels, mais ceux-ci ne peuvent être retenus en raison des explorations incomplètes.

Cette possibilité de guérison spontanée n'est pas confirmée par l'évolution des autres cas : en particulier IMERSLUND reprenant en 1963 (61) ses 10 observations de 1950, confirme la permanence de la malabsorption vitaminique et de la protéinurie après un recul allant de 6 à 24 ans.

CHAPITRE II

PROBLEMES GENETIQUES

a) L'étude familiale des 22 cas d'anémie d'I.N.G. met en évidence des faits intéressants :

1) Sur 22 cas il y a :

- 11 filles
- 11 garçons.

2) Ces 22 cas appartiennent à 16 familles on a :

- 11 familles avec 1 cas
- 4 familles avec 2 cas
- 1 famille avec 3 cas

dont une paire de jumelles mais qui sont dizygotes.

3) Une consanguinité des parents est signalée dans certaines observations :

- GRASBECK (cas 2) il existe une double consanguinité du 4ème degré (les grands-pères du malade étaient frères et les grands mères étaient soeurs).

- SIEVENS : consanguinité du 4ème degré (parents issus de germains).

- SPURLING (2 cas dans la même fratrie) consanguinité du IOème degré.

- IMERSLUND : bien qu'aucune consanguinité des parents ne puisse être démontrée, il est très probable pour l'auteur qu'elle existe : toutes ces familles vivent dans une région limitée du sud-est de la Norvège, et en particulier dans 3 de ces familles, les parents ont leur origine dans des communautés qui, il y a 30 à 50 ans, étaient relativement isolées.

- SALAZAR de SOUZA : il existe une consanguinité du deuxième degré dans les 2 cas : l'un des malades est l'enfant d'un frère et d'une soeur, l'autre celui d'un grand-père maternel et de sa petite fille.

4) L'étude des parents et de la fratrie ne montre aucun signe clinique ou biologique anormal. En particulier l'absorption de la vitamine B 12* est normale dans les cas où elle a été étudiée (25 - 125 - 46).

5) Dans les 14 fratries étudiées la proportion d'individus affectés par rapport aux individus normaux est :

- pour les cas d'IMERSLUND

11/7

- et pour l'ensemble des cas (sauf ceux de SALAZAR DE SOUZA où l'étude de la fratrie n'est pas détaillée)

20/22

6) L'enquête familiale menée par IMERSLUND portant sur 278 sujets apparentés aux malades, n'a mis en évidence aucun cas d'anémie.

b) Conclusions

1) Il existe un facteur héréditaire certain étant donné l'atteinte fréquente de plusieurs membres d'une même fratrie : 6 familles sur I6.

2) Il s'agit d'une transmission autosomique, les deux sexes étant atteints.

3) Un seul gène dominant avec prénétrance plus ou moins forte semble avoir à être éliminé, car :

- il n'y a pas signe de la maladie chez les parents
- ni d'informations suggérant la fréquence des cas d'anémie dans l'entourage plus lointain des malades.

4) L'existence dans un nombre appréciable de cas d'un certain degré de consanguinité est plutôt en faveur d'une hérédité récessive (62).

Reste le problème des relations génétiques entre l'anémie mégaloblastique et la protéinurie : s'agit-il de deux facteurs indépendants ou d'un seul ?

Pour IMERSLUND, il semble plus probable qu'il s'agisse de deux facteurs associés, car dans les familles étudiées, la protéinurie est présente chez tous les enfants atteints, d'une même famille et seulement chez eux.

Quant aux malformation urinaires ; il semble exister une relation entre elles et l'anémie, mais elles n'existent que dans 5 cas sur 22 et seulement dans les familles d'IMERSLUND, or celles-ci étant originaires d'une même région limitée de la Norvège, l'auteur estime qu'il est difficile d'exclure la possibilité d'une sélection de facteurs héréditaires responsables des malformations urinaires, mais indépendants de ceux responsables de l'anémie, d'autant que dans une famille (C), le père sans être anémique ni protéinurique présente le même type de malformation urinaire que son enfant.

Ainsi un gène autosomique récessif à effet pléiotrope semble responsable de l'anémie mégaloblastique et de la protéinurie.

Les malformations urinaires associées notées dans quelques cas pourraient peut-être relever d'un gène distinct, étroitement lié au précédent.

CHAPITRE III

PROBLEMES PATHOGENIQUES

Les problèmes pathogéniques posés sont de 3 ordres :

- le mécanisme de la malabsorption vitaminique,
- la signification de la protéinurie,
- la signification des anomalies gastriques constatées dans 2 cas (116 bis)

a) Mécanisme de la malabsorption vitaminique

- Cette absorption a été bien mise en évidence dans tous les cas par les tests à la vitamine B 12 marquée (cf tableau XI).

- Cette malabsorption n'est pas liée à un défaut de FI gastrique comme dans l'A.P. infantile.

La sécrétion de FI par l'estomac est normale dans la maladie d'IMERSLUND-NAJMAN-GRASBECK comme le montrent :

- l'absence de normalisation des tests d'absorption de la vitamine B 12* par adjonction de FI;
- l'efficacité du suc gastrique des malades, qui administré à des Biermériens connus, normalise l'absorption de la B 12*,
- le dosage in vitro de l'activité FI gastrique, pratiqué dans 3 cas (25 - 116 bis).

- Il s'agit d'une malasborption spécifique de la vitamine B 12, toute malabsorption générale a été éliminée par des explorations complètes dans tous les cas sauf 2 de LAMY et un de CHAVELET qui ont cependant été retenus, en raison du tableau typique, par ailleurs, de l'anémie.

- Si l'on se réfère au mécanisme supposé de l'absorption iléale de la vitamine B 12 (cf 1ère partie chapitre III) le trouble peut se situer à différents niveaux :

- défaut d'accepteurs spéficiques situés sur la paroi intestinale assurant le captage du complexe FI-B 12.

- défaut de l'hypothétique facteur de libération ou "releasing factor" (R.F.) assurant la rupture de la liaison FI-B 12 dans la cellule iléale.

- défaut dans le transport de la vitamine B 12, de la cellule iléale au courant sanguin.

- Pour déterminer si le facteur existe dans le suc intestinal normal ou est seulement intracellulaire, l'étude de l'adjonction de suc intestinal normal lors des tests d'absorption de la B 12*est particulièrement intéressante :

- IMERSLUND (11) a montré l'inefficacité du suc intestinal introduit par sonde jéjunale chez 7 de ses IO malades, les 3 autres n'ayant pu être étudiés. SPURLING (125) note également l'inefficacité du suc intestinal dans ses 2 cas.

- Par contre, dans l'observation de COLLE (27) l'étude de l'adjonction du suc intestinal a été pratiquée 3 fois : une fois le test de SCHILLING n'est pas modifié (0,20 %) deux fois l'absorption de la B 12*est augmentée (4,3 % et 11,7 %).

IMERSLUND (61) pense que pour ses malades le facteur manquant est intracellulaire et non sécrété dans la lumière intestinale, et explique la possibilité de l'efficacité du suc intestinal dans certains cas, par le caractère sans doute non univoque du mécanisme de malabsorption.

C'est aussi l'avis d'HERBERT (50) qui suggère que la malabsorption spécifique de la vitamine B 12 peut être expliquée :

- soit par une absence des récepteurs intestinaux pour le complexe FI-B12

Ce serait peut-être le cas des malades d'IMERSLUND chez qui le suc intestinal est inefficace.

- soit une absence de R.F. dans l'intestin grêle. Bien qu'on pense que ce R.F. soit situé sur ou dans la muqueuse iléale, certaines fractions de celui-ci pourraient se trouver dans la lumière intestinale et être nécessaires à la rupture de la liaison B 12-FI. Ce processus de libération de la B 12 serait donc accompli (113) par l'intermédiaire d'enzymes intracellulaires et de cofacteurs pouvant traverser la cellule iléale : le suc intestinal homologue dans les cas où il permet une absorption normale de B 12 pourrait avoir remplacé un ou plusieurs des cofacteurs manquants du R.F.

Quoi qu'il en soit, si la pathogénie de la malabsorption vitaminique de l'anémie de IMERSLUND-NAJMAN-GRASBECK n'est peut être pas univoque, il s'agit d'un trouble sans doute congénital, se manifestant après le délai nécessaire à l'épuisement des réserves foetales de vitamine B 12.

- Il est intéressant de rapprocher ces malabsorptions vitaminiques congénitales, des cas observés chez l'adulte, où la malabsorption spécifique de la vitamine B 12 paraît acquise.

Sur la dizaine de cas publiés (56-50-113-35) 3 cas peuvent être retenus, les autres sont insuffisamment explorés :

- dans les 2 cas de MOVITT (95) : l'adjonction de suc intestinal normal normalise l'absorption de la B 12*.

- dans le cas d'HOGAN (56) : l'action du suc intestinal n'a pas été étudiée. La malabsorption spécifique de la B 12 n'a été que transitoire, disparaissant spontanément au bout de I5 mois.

On ne peut déterminer à l'heure actuelle si le mécanisme de la malabsorption dans ces cas observés chez l'adulte est le même que celui de l'anémie d'IMERSLUND-NAJMAN-GRASBECK.

Dans aucun cas de malabsorption spécifique de la vitamine B 12, l'étude de la muqueuse iléale, au point de vue histologique et enzymatique, n'a été pratiquée.

Reste aussi à élucider le rôle possible du suc pancréatique dans l'absorption intestinale de la B 12 (137-40), une insuffisance pancréatique externe pouvant peut-être être responsable de certains cas de malabsorption

b) Signification de la protéinurie

Il est intéressant de rappeler que dans quelques cas d'anémies de Biermer existent une protéinurie et une hyperaminoacidurie :

- la protéinurie est peu fréquente : 1 à 2 % des cas (WILKINSON 1933 & MURPHY 1939) en période anémique et disparaît après traitement.

- La chromatographie des acides aminés a été étudiée par WEAVER (142) et TODD(135) qui ont montré, dans quelques cas de Biermer, en période anémique, l'existence d'une hyperaminoacidurie, en particulier une élimination importante de taurine, disparaissant rapidement après traitement vitaminique.

L'origine de ces anomalies urinaires transitoires a été fort peu étudiée (126) protéinurie et hyperaminoacidurie sont sans doute secondaires à l'anémie et à la carence vitaminique, puisqu'elles disparaissent rapidement sous traitement.

2) La protéinurie de l'anémie d'IMERSLUND-NAJMAN-GRASBECK est-elle aussi secondaire à l'avitaminose B 12 ?

é La constatation d'un certain décalage entre l'apparition des premiers troubles et la constatation de la protéinurie pourrait plaider en ce sens. Mais la protéinurie est en règle un signe précoce, souvent révélateur : sur les IO cas d'IMERSLUND, dans 9 cas elle est découverte d'emblée ou de 1 à 3 mois après le début de la maladie, dans un seul cas elle n'apparaît qu'au bout d'un an environ.

- Le caractère permanent de la protéinurie après traitement vitaminique, même après des années d'évolution plaide en faveur d'un trouble rénal primitif : en effet; il est peu probable que des lésions rénales secondaires irréversibles aient eu le temps de se constituer pendant le délai de 1 à 2 ans d'apparition de la maladie; alors que dans la maladie de Biermer de l'adulte, elles restent réversibles après une beaucoup plus longue évolution.

3) Type de trouble rénal primitif responsable de la protéinurie

Schématiquement le trouble peut porter (113 bis)

- soit sur la filtration glomérulaire
- soit sur la réabsorption tubulaire.

- Pour certains (125-74-46) un défaut de réabsorption des constituants de l'urine primitive par le tubule paraît le plus probable.

La constatation dans 4 cas d'une hyperaminoacidurie associée à la protéinurie plaide en ce sens, cependant aucune autre anomalie tubulaire n'a été mise en évidence: pas de glycosurie, d'hyperphosphaturie, d'acidose sanguine, ni diabète insipide.

- Pour d'autres (25) il s'agit plutôt d'un trouble de la filtration glomérulaire.

L'électrophorèse des protides urinaires montrant en général une prédominance de la fraction albuminique serait plutôt en faveur de cette hypothèse. En effet, certains travaux (101-19-136) semblent attribuer une valeur sémiologique à l'analyse électrophorétique des protides urinaires. La protéinurie tubulaire (19) comporterait peu d'albumine et une prédominance d' α 2 et γ globulines.

Cependant la protéinurie de l'anémie d'I.N.G. ne s'accompagne d'aucun signe d'atteinte glomérulaire même après des années d'évolution.

On peut rapprocher la protéinurie de l'anémie d'I.N.G. des protéinuries physiologiques et orthostatiques qui pour certains (124) auraient le même tracé

électrophorétique avec présence d'une quantité importante d'albumine.

Si le mécanisme de la protéinurie physiologique n'est pas élucidé il semble que la protéinurie orthostatique soit en rapport avec un trouble de filtration glomérulaire (124). Protéinuries orthostatiques et protéinuries de l'anémie d'I.N.G. sont semblables également par la bénignité du pronostic même après des années d'évolution.

Ainsi le trouble rénal primitif responsable de la protéinurie de l'anémie d'I.N.G. n'est pas clairement élucidé. Dans ce but, il serait intéressant d'étudier dans ces cas d'anémie :

- le transfert urinaire de l'albumine marquée,
- le tracé électrophorétique des protides urinaires : électrophorèse sur papier, sur gel d'amidon, immuno-électrophorèse,
- l'aspect histologique du parenchyme rénal au microscope optique et électronique.

C) La signification des anomalies gastriques observées dans 2 cas (116 bis) est également à discuter :

Chez les deux malades de SALAZAR de SOUZA, malgré l'existence d'une achlorhydrie histaminorésistante, la sécrétion de FI est normale, ce qui montre bien que les sécrétions de Cl H et de FI sont indépendantes.

Les lésions de gastrite de ces deux observations sont considérées par l'auteur comme secondaires à la carence en vitamine B 12; en l'absence de traitement, les lésions pourraient aller s'aggravant et conduire à un déficit en FI, ainsi serait constituée une forme mixte d'anémie mégaloblastique primitive associant une malabsorption spécifique de la vitamine B 12 et un déficit en FI. Quelques observations d'A.P. infantiles (8) sont considérées par certains auteurs (73) comme réalisant cette association. En fait elles ne sont pas suffisamment explorées pour être retenues. Cette hypothèse n'a donc pas actuellement de fondement indiscutable.

CONCLUSION

L'étude de 22 cas publiés d'anémie d'I.N.G. permet donc d'individualiser les principaux caractères de la maladie qui peut être définie comme :

- une anémie mégaloblastique chronique,
- débutant dans les deux premières années de la vie,
- avec conservation d'une sécrétion normale de Cl H et de FI dans tous les cas, jusqu'ici rapportés. Deux observations récentes de SALAZAR de SOUZA (116 bis) signalent cependant l'existence d'une achlorhydrie histamino-résistance et de lésions gastriques débutantes;

- existence d'une protéinurie discrète, permanente, même après traitement, isolée, sans signe d'insuffisance rénale, même après des années d'évolution, parfois associée à des malformations urinaires à type de duplication de bassinets et des uretères;

- liée à une malabsorption iléale spécifique de la vitamine B 12, dont le mécanisme peut-être enzymatique n'est pas élucidé ;

- transmise selon une hérédité récessive autosomique

L'anémie d'I.N.G. diffère donc essentiellement de l'anémie de BIERMER infantile par : (cf tableau XII) :

- l'existence d'une protéinurie permanente,
- une sécrétion normale de FI coexistant avec un estomac normal histologiquement et fonctionnellement, sauf dans deux observations récentes (116 bis).

TABLEAU XII

SYMPTOME ETUDIE	ANEMIE DE BIERMER	ANEMIE D'IMERSLUND-NAJMAN-GRASBECK
Protéinurie permanente	0	+
Sécrétion gastrique de ClH	0 ou +	0 ou +
Sécrétion de FI	0	+
Lésions atrophiques gastriques	0 ou +	0 ou +
Absorption de B12 donnée seule	↙	↙
Absorption B 12 + FI	N	reste ↙
Efficacite du suc gastrique du malade sur l'absorption B12* chez un biermérien connu	0	+
Activité FI du suc gastrique, dosage in vitro	0	+

0 = Symptome absent
+ = symptome présent

AUTEURS	Taux de la Vit. B 12 sérique, µ µ/ml	A G E début de l'anémie	A G E épreuves à la V. B_{12}	ETUDE DE L'ABSORPTION DE LA VITAMINE B 12* — DONNEE SEULE — Test de Schilling	DONNEE SEULE — Fixation hépatique	ABSORPTION B 12* + FI — Test de Schilling	ABSORPTION B 12* + FI — Fixation hépatique	Efficacité de l'adjonction de suc intestinal sur l'absorption de VIT. B12*	Action d'un TT désinfectant intestinal sur l'absorption Vit B 12*	ETUDE GENERALE DE L'ABSORPTION INTESTINALE — Radio digestives	Parasites intestinaux.	Biopsie jéjunale	Tests d'absorption intestinale	Fonctions hépatiques
GRASBECK Cas 1	20	2 3/12	11	0,7%		0,25%			0	N	0		N	
GRASBECK Cas 2	74	9/12	22	2,3 %		2,7 %			0	N	0		N	
Famille A Cas 1	< N	14/12	25	1,2%		1 %				N	0		N	N
Famille A Cas 2	"	7/12	7	1,3%		1,9%		0	0	N	0		N	N
Famille B Cas 3	"	4 1/12	19	0,6%		1				N	0		N	N
Famille C Cas 4	"	2	19	0		0				N	0		N	N
Famille C Cas 5	"	1 2/12	14	0		0			0	N	0		N	N
Famille C Cas 6		1 4/12	14	0,2%		0,2%		0		N	0		N	N
Famille D Cas 7	"	1 9/12	19	0,1 %		0,3 %		0	0	N	0		N	N
Famille D Cas 8	"	1 2/12	14	0,2 %		0,2 %		0		N	0		N	N
Famille E Cas 9	"	2	12	1,4 %		0,4%		0	0	N	0		N	N
Famille F Cas 10	"	1 6/12	11	0		0,3 %		0	0	N	0		N	N
COLLE	58	1 6/12	1	0,3 %		0,3 %		±	0	N	0	N	N	N
LAMY Cas 1	< N	1 3/12	15		0		0							
LAMY Cas 2	< N	1 8/12	7		0		0							
SIEVENS		3	3	0		0			0	N			N	N
CHAVELET		11	11	0,2%		0,25%								
SPURLING Cas 1	34	2	13	< 1 %		< 1 %		< 1 %		N	0	N	N	
SPURLING Cas 2	68	1 4/12	11	< 1 %		< 1 %		< 1 %		N	0	N	N	
SALAZAR DE SOUZA Cas 1	< 25	8/12	8/12	0,2%						N	0		N	
SALAZAR DE SOUZA Cas 2	< 25	2	2				0			N	0		N	
CAS PERS. 8		2 9/12	2 10/12	0,50 %		0,55 %				N	0	N	N	N

TABLEAU XI - ANEMIES D'IMERSLUND - NAJMAN - GRASBECK

EXPLORATIONS INTESTINALES ET ABSORPTION DE LA B 12*

C O N C L U S I O N S

De cette étude des anémies mégaloblastiques de l'enfant par avitaminose B 12 primitive, on peut tirer les conclusions suivantes :

1) Elles sont rares, les plus fréquentes des anémies mégaloblastiques de l'enfant étant secondaires, le plus souvent d'origine nutritionnelle.

2) Elles se présentent sous 2 types :

a) la maladie de Biermer,

liée à l'absence de FI gastrique

b) la maladie d'Imerslund-Najman-Grasbeck

liée à une malabsorption iléale spécifique de la vitamine B 12

3) La fréquence relative de ces 2 types d'anémie appréciée d'après les cas bien explorés, publiés pendant ces dernières années paraît égale puisqu'on réunit

- 22 cas d'anémies de Biermer,
- 22 cas d'anémies d'Imerslund-Najman-Grasbeck.

4) Le tableau clinique est le même dans les deux cas. Mais l'existence d'une protéinurie est un élément d'orientation important, en faveur de la malabsorption iléale spécifique de la vitamine B 12. Cette protéinurie est discrète, isolée, sans insuffisance rénale, mais permanente, même après traitement de l'anémie par la vitamine B 12.

5) Le diagnostic de certitude de ces anémies mégaloblastiques par avitaminose B 12 primitive ne peut être fourni que par les épreuves d'absorption de la B 12* (test de Schilling le plus souvent) dont l'inocuité est certaine, et qui permettent d'en distinguer les 2 types :

- La malabsorption est affirmée dans les 2 cas par un taux très bas d'excrétion urinaire de la vitamine B 12* inférieur à 3 %,

- l'adjonction de FI lors de l'épreuve à la B 12* permet de différencier :

a) l'anémie de Biermer

où elle entraîne une normalisation de l'absorption vitaminique, la malabsorption est donc liée, dans ce type au défaut de FI.

b) L'anémie d'Imerslund-Najman-Grasbeck où elle ne modifie pas l'absorption vitaminique. La malabsorption dans ce type n'est donc pas liée à l'absence de FI, qui est sécrété normalement, mais à une malabsorption iléale spécifique qui ne peut être affirmée qu'après des explorations intestinales complètes éliminant une malabsorption générale.

6) Ces deux types d'anémie mégaloblastiques de l'enfant ont un caractère familial

a) Anémie de Biermer infantile

- Il existe en effet une atteinte simultanée de 2 membres de la même fratrie, dans 5 cas ; dans une famille le père est atteint d'une maladie de Biermer de l'adulte, des troubles de l'absorption de la B 12* sont notés chez quelques parents et membres de la fratrie des malades.

Divers auteurs suggèrent que la transmission de la maladie se fait par un gène dominant autosomique, à pénétrance faible qui serait à l'état homozygote chez l'enfant biermérien entraînant un déficit total en FI, sans autre anomalie gastrique. Chez l'adulte atteint de la maladie, le gène serait à l'état hétérozygote entraînant un déficit pertiel en FI qui prédisposerait à l'atrophie gastrique, celle-ci conduisant secondairement à la perte totale du FI.

b) L'anémie d'Imerslund-Najman-Grasbeck

- Il existe une atteinte simultanée de plusieurs membres de la même fratrie dans 5 cas.

- la transmission de la maladie semble se faire suivant le mode autosomique récessif par un gène unique à effet pléiotrope, responsable de l'anémie mégaloblastique et de la protéinurie. Les malformations urinaires associées, notées dans quelques cas pourraient peut-être relever d'un gêne distinct étroitement lié au précédent.

7) Les problèmes pathogéniques posés par ces deux types d'anémies ne sont pas encore complètement élucidés.

a) Anémie de Biermer infantile

Il semble exister une relation entre l'A.P. infantile et l'A.P. de l'adulte les deux formes ayant été décrites dans la même famille.

Si le déficit en FI est le trouble fondamental dans les deux cas, l'origine de ce trouble reste imprécise.

- Dans l'A.P. de l'adulte

- les lésions gastriques sont classiquement tenues pour responsables de la perte du FI, mais pourraient en fait n'être que secondaires à la carence en vitamine B 12.

- la présence d'auto-anticorps anti-cellules pariétales gastriques et anti FI chez un certain nombre de biermériens pose la question du rôle de phénomènes d'auto-immunité dans le génèse de la maladie, d'autant que celle-ci peut s'associer à des affections (thyroïdite d'Hashimoto, myxoedème) dans lesquelles l'intervention de tels processus est admise.

Il pourrait donc exister deux groupes d'A.P. de l'adulte :

- certains cas seraient liés à un déficit congénital partiel en FI conduisant secondairement à l'atrophie gastrique et à la perte totale de FI.

- d'autres cas seraient en rapport avec une gastrite atrophique primitive entraînant secondairement la perte du FI. Cette gastrite serait peut-être de nature auto-immune.

- Dans l'A.P. infantile

Il semble également possible de distinguer deux formes :

- l'une liée à une absence congénitale complète de FI indépendante de toute autre anomalie gastrique et dans laquelle on ne retrouverait pas d'anticorps anti FI.

- l'autre liée à une gastrite atrophique primitive avec présence d'anticorps anti FI, qui serait peut-être à ranger comme certaines formes de l'adulte dans le cadre des maladies auto-immunes.

b) Anémie d'Imerslund-Najman-Grasbeck

- Le trouble congénital responsable de la malabsorption iléale spécifique peut se situer à différents niveaux :

. défauts d'accepteurs spécifiques du complexe FI-B12 situés sur la paroi intestinale.

. défaut de "releasing-Factor" (R.F.) assurant la rupture de la liaison FI-B12 qui est peut-être de nature enzymatique.

. défaut dans le transport de la vitamine B 12 de la cellule iléale au courant sanguin.

- La protéinurie est liée à un trouble rénal primitif peut-être glomérulaire.

La pathogénie des anémies mégaloblastiques de l'enfant par avitaminose B 12 primitive, reste donc imprécise, c'est souligner l'intérêt de rechercher tout particulièrement :

- au cours de l'anémie de Biermer infantile

- l'état gastrique au point de vue fonctionnel et histologique,
- les anticorps anticellules pariétales gastriques et anti-FI

afin de bien préciser la fréquence des cas où ces anomalies sont observées.

- au cours de l'anémie d'Imerslund-Najman-Grasbeck

- la sécrétion de Cl H et l'aspect histologique de la muqueuse gastrique qui avaient paru normaux jusqu'ici mais qui sont perturbés dans deux cas récents;

- l'aspect histologique du parenchyme rénal qui paraît normal dans le seul cas contrôlé mais n'a pas encore été étudié au microscope électronique.

- les effets de l'adjonction de suc intestinal sur l'absorption de la B 12*:sans action dans la plupart des cas rapportés, le suc intestinal a normalisé l'absorption dans un cas, posant le problème de plusieurs types de malabsorption spécifique de la vitamine B 12.

Vu, le Président de Thèse :

Pr TURPIN.

Vu, le Doyen de la Faculté :

Pr BROUET.

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE.

B I B L I O G R A P H I E

1 - ABELS J. NIEWEG H.O.

Emploi du test de SCHILLING dans le diagnostic de l'anémie pernicieuse et des affections voisines.
Nederl. Tidschr. Genesk, I958, C II, 869

2 - ABELS J. et coll.

Experiments on IF antibody in serum from patients with P.A.
J. Lab. Clin. Med. I963, 61 : 893

3 - ADAMS J.F., SEATON D.A.

Reproductibility and reliability of the Schilling test.
J. Lab. Clin. Med. I96I, 58 : 67

4 - ADAMS J.F. et Coll.

Histological and secretory changes in stomach in patients with autoimmunity to gastric cells.
Lancet I964, I : 401

5 - ARBO J., MOHR J.

P.A. in monovular twins
Acta genet. et stat. Med. I958, 8 : I05

6 - BADENOCH J., RICHARDS W.C.

The gastric lesion in anemia with particular reference to biopsy
Gastro Enterologia I953, 79 : 329

7 - BECROFT D.M.D., PHILLIPS L.I.

Hereditary orotic aciduria and megaloblastic anemia : a second case with response to uridine
Brit. Med. J. I965, 5434 : 547

8 - BENJAMIN B.

Infantile form of P.A. : report of long term study of case
A. . Journal Dis. Children I948, 75; 143

9 - BESANCON F.

Anémie pernicieuse. Etuce clinique et biologique.
Ex. Soc. Fr. Edit. Paris, I955, I vol. 171 pages 33 fig.

10 - BESANCON F.

Anémies mégaloblastiques du premier âge
Sem. Hop. Paris I964, 40 : 1143

11 - BJORNSTADT P., EMERSLUND O.

Studies of patients with familial vit. B 12 malabsorption : lack of effect
of normal intestinal juice
Acta Haemat. I963, 30: 340

12 - BOASS A., WILSON T.H.

Intestinal absorption of I.F. and B 12-IF complex
Am. J. of Physiol. I964, 207 :27

13 - BOASS A., WILSON T.H.

Cellular localisation of gastric intrinsic factor in the rat
Am. J. Physiol. I964, 206 : 783

14 - BOOTH C.C., MOLLIN D.L.

The site of absorption of vitamine B 12 in man
Lancet I959, I : I8

15 - BOUSSER J., ZITTOUN R., BOIVIN P.

Anémie mégaloblastique, symptomatique de malabsorption occulte.
Nlle RHF, I964, 4 : 557

16 - BRUNECKY Z.

Hyperchromic megaloblastic anemia in child.
Am. J. Dis. Child. I953, 85 : 91.

17 - BURGIO G.R.

Anémie pseudo-pernicieuse et autres anémies mégaloblastiques du nourrisson
Acta Haemat. I954, II : 335

18 - BURNET F.M.

The clonal selection theory of acquired immunity
Cambridge University Press, Chap. VIII, p. 121, 1959

19 - BUTLER E.A., FLYNN F.V.

The proteinuria of renal tubular disorders
Lancet 1958, 2 : 978

20 - CALLENDER S.T., DENBOROUGH M.A.

A family study of P.A.
Brit. J. Haemat. 1957, 3 : 88

21 - CALLENDER S.T., SPRAY G.H.

Latent P.A.
Brit. J. Haemat. 1962, 8 : 230

22 - CANLORBE M.P. COMBUSSON LE BOLLOCH, VASSAL J., FONTAINE J.L., ROGER M. LELONG M.

La maladie de Biermer de l'enfant. Mise au point à propos d'une observation personnelle.
Cahiers Coll. Med. 1965, 7 : 459

23 - CASTLE W.B., TOWNSEND W.C.

Observations on etiologie relationship of achylia gastrica to P.A. II - Effect of administration to patient with P.A. of beef muscle after incubation with normal human gastric juice.
Am. J. Med. Sc. 1929, 178 : 764

24 - CHANARIN I., BENNETT M.C., BERRY V.

Urinary excretion of histidine derivatives in megaloblastic anaemias and other conditions and a comparison with the folic acid clearance test.
J. Clin. Path. 1962, 15 : 269

25 - CHAVELET F., NAJEAN Y., RAVAILLEAU J., GRENET P., BERNARD J.

Etude d'un cas d'anémie pernicieuse de l'enfant avec activité FI normale du suc gastrique.
R.F.H., 1964, 4 : 311

26 - CLEMENT D.H., NICHOL C.A., WELCH A.D.

Case of juvenile PA: study of effects of folic acid and vit B 12
Blood 1961, 17 : 618

27 - COLLE E., GREENBERG L., KNORT W.

Studies of patients with selective deficiency in absorption of vit. B 12
Blood 1961, 18 : 48

28 - COOPER B.A., CASTLE W.B.

Sequential mechanisms in er hanced absorption of vit. B 12 by IF in rat
J. Clin. Invest. 1960, 39 : 199.

29 - DAVIS R.W., CHRISTIAN R.M., ERVIN D.M., YOUNG L.E.

P.A. in childhood-Report of a case in 6 years old girl responding to refined liver extract folic acid and vit B 12 in succdessive relapses
Blood 1949, 4 : 1361

30 - DEBRAY CH .

Gastrite atrophique du fundus dans l'anémie de Biermer : étude biopsique
Sem. Hop. Paris, 1955, 36 : 2083

31 - DEBRE R., LAMY M., AUSSANAIRE M., JAMMET M., NEZELOF C.

L'anémie pernicieuse de l'enfance
Bull. Soc. Med. Hop. Paris 1951, 67 : 1149

32 - DEDICHEN J.

Anémie à type pernicieux chez un enfant de 9 mois
Acta Med. Scand. 1942, III : 90

33 - DELBEKE M.J.

A.P. de l'enfant constatée chez 2 frères
Arch. Fr. Ped. 1952, 9 : 837

34 - DONIACH D., ROITT I.M. and TAYLOR K.B.

Autoimmune phenomena in P.A. : serological overlap with thyroiditis, thyrotoxicosis and systemic lupus erythematosus
Brit. Med. J. 1963, I : 1374

35 - DONIACH D., ROITT I.M.

Evaluation of gastric and thyroid autoimmunity in relation to hematologic disorders.
Seminaris in Hematology 1964, 1 : 313

36 - DRAPANAS T., and Coll.

Role of the ileum in the absorption of vit. B 12 and IF
J.A.M.A. I963, I84 : 337

37 - DREYFUS B.

Rôle probable d'un facteur héréditaire dans le déterminisme de certaines anémies hémolytiques par autoanticorps
Nlle R.F. Hématologie I964, 5 : 669

38 - EDITORIAL

Genetic factors and P.A.
Brit. Med. J. I965, 5427 : 78

39 : EDITORIAL

New light on P.A.
Brit. Med. J. I962, 2 :1379

40 - EDITORIAL

Releasing factor and vit. B 12 absorption
New England J. Med. I964, 268 : 955

41 - FALLON J.H., LOTZ M., SMITH L.H.

Congenital orotic aciduria, demonstration of an enzyme defect in leucocytes and comparison with drug induced orotic aciduria.
Blood I962, 6 : 700

42 - FISHER J.M., TAYLOR K.B.

A comparaison of autoimmune phenomena in P.A. and chronic atrophic gastritis
New England J. Med. I965, 272 : 499

43 - GASTROCUREL Z., GLASS G.B.J.

Assay of IF activity on guinea pig intestinal mucosa homogenate
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. I963, 112 : 715

44 - GERBASI M.

Anemia perniciosiforme in lattanti alimentati in modo esclusivo e protatto al seno materno
Pediatria I940, 48 : 505

45 - GLASS G.B.J.

Gastric intrinsic factor and its function in metabolism of vit. B 12
Physiological review, I963, 43 : 529

45 bis - GLASS G.B.J., BOYD L.J., GELLIN G.A., STEPHANSON L.

Uptake of radioactive vit. B 12 by liver in humans : test for measurement of intestinal absorption of vit B 12 and IF activity
Arch. Bioch. I954, 51 : 251

46 - GRASBECK R., GORDIN F. KANTERO I., KUHLBACH B.

Selective vit B 12 malabsorption and proteinuria in young people : syndrome
Acta Med. Scand. I960, I67 : 289

47 - HAMILTON H.E., and FOWLER W.M.

P.A. in early adolescence : report of a case in girl of I4
Arch. Int. Med. I949, 84 : 445

48 - HARRIS-JONES J.N., SWAN H.T., TUDHOPE G.R.

P.A. without gastric atrophy and in presence of free hydrochloric acid, report of a case
Blood I957, 12 : 461

49 - HEINLE R.W., WELCH A.D., SCHARF V., MEACHAM G.C., PRUSOFF W.H.

Studies of excrétion (and absorption) of Co60 labeled vit. B 12 in P.A.
T. A. Am. Physicians I952, 65 : 214

50 - HERBERT V.

The megaloblastic anaemias
I vol. New York I959, Edit. Grune and Stratton (disp. au CNE enfance)

51 - HERBERT V.

Mechanism of absorption of vit. B 12
Fed. Proc. I960, 19 : 884

52 - HERBERT V., ZALUSKY R.

Interrelations of vit. B 12 and folic metabolism : folic acid clearances studies
J. Clin. Invest. I962, 41 : 1263

53 - HERBERT V., CASTLE W.B.

Intrinsic factor
New England J. Med. I964, 270 : 1181

54 - HERBERT V., et coll.

IF assay
Lancet I964, 2 : IOI7

55 - HERBERT V., STREIFF R.R., SULLIVAN L.W.

Notes on vit. B 12 absorption autoimmunity and childhood P.A.; relations of IF to blood group substance
Medicine, I964, 43 : 679

56 - HOGAN W.S., SOERGEL K.H., ARNAUD S.B.

Transient selective vit B 12 malabsorption in adult.
An. Intern. I964, 60 : 665

57 - HOLTER H.

Pinocytosis
Int. Rev. Cytol. I959, 8 : 481

58 - HUGULEY C.M., BAIN J.A.

Refractory megaloblastic anemia associated with excretion of orotic acid
Blood I959, 14: 615

59 - HUNG W., MIGEON C., PAROTT R.

A possible autoimmune basis for Addison's disease in 3 siblings, 1 with idiopathic hypoparathyroidism P.A. and superficial moniliasis
New England J. Med. I963, 269:658

60 - HURWITZ L.J.

Spontaneous hypoparathyroidism with megaloblastic anemia
Lancet I956, 1 : 234

61 - IMERSLUND O.

Familial vit B 12 malabsorption
Acta Haematologica, I963, 30 : 1

62 - IMERSLUND O.

Idiopathic chronic megaloblastic anaemia in children
Acta paed. I960, 49, suppl. II9

63 - IRVINE W.J., DAVIES S.H., DELAMORE I.W., WILLIAMS A.W.

Immunological relationship between P.A. and thyroid diseases
Brit. Med.J.I962, 2 : 454

64 - JEFFRIES G.H., HOSKINS D.W., SLEISINGER M.H.

Antibody to IF in serum from patients with P.A.
J. Clin. Invest. I962, 41 : 1106

65 - JEFFRIES G.H., SLEISENGER M.H., BENJAMIN L.H.

Immunologic identification and quantitation of IF in gastric secretions
J. Clin. Invest. I963, 42 : 442

66 - JONSSON B.J.

P.A. in children
Acta Paed. I944-I945, 32 : 485

67 - JOSKES R.A., FINCKH E.S., WOOD I.J.

Gastric biopsy : a study of I000 consecutive successful gastric biopsies
Quart J. of Med. I955, 24 : 269

68 - KADE H.

Perniziose anamie in Kindesalter
Ztschr f. Kinder I947, 65 : 47

69 - KAPLAN M., BERNARD J.

Maladie de Biermer chez une enfant de 2 ans
Arch. fr Ped. I946, 3 : 161

70 - KEUNING F.J., ARENDS A., MANDEMA E., NIEWEG H.O.

Observations on the site of production of Castle's IF in the rat
J. Lab. Clin. Med. I959, 53 : 127

71 - KOHN J., MOLLIN D.L., ROSENBACH L.M.

Conventionnal voltag electrophoresis for formimino-glutamic acid determination in folic acid deficiency
J. Clin. Path. I96I, 14 : 604

72 - LAMY M., BESANCON F.

Hérédité dans l'anémie de Biermer
Sang, I954, 25 : 324

73 - LAMY M., BESANCON F.

Nouvelle classification des anémies mégaloblastiques infantiles par avitaminose B 12 primitive
Arch. Fr. Ped. I96I, I8 : 1121

74 - LAMY M., ; BESANCON F., LOVERDO A.

La malabsorption spécifique de la vit B 12 avec protéinurie, l'anémie mégaloblastique d'Imerslund-Najman-Grasbeck
Arch. Fr. Ped. 1961, 18, : 1109

74 bis - LAMY M., FREZAL J.

L'hémochromatose, maladie génétique
Bull. Soc. Med Hop. Paris 1958, 74 : 369

75 - LAMBERT H P., PRANKERD T.A.J., SMELLIE J.M.

P.A. in childhood report of 2 cases in one family and their relationship to aetiology of P.A.
Quart J. Med. 1961, 30 : 71

76 - LANGMEAD F.S. and DONIACH I.

P.A. in infant. (Obs. reprise par Mollin)
Lancet 1937, I : 1048

77 - LEE F.I., JENKINS G.C., HUGUES D.T.D., KAZANTZIS G.

P.A. myxoedème and hypogamma-globulinemia; a family study
Brit. Med. J. 1964 1 : 598

78 - LEICKIN S.L.

P.A. in childhood
Pediatrics, 1960, 25 : 91

79 - LI (J.G.) METTIER S.R. HARPER H .A., Mc BUDE A.

Pernicious anemia due to presence of IF inhibitor diagnosed ir childhood with 25 years follow-up.
Clin. Research. 1959, 7 : 90

80 - LUHBY A.L.

Megaloblastic anemia of infancy. III clinical considerations and analysis
J. Ped. 1959, 54 : 617

80 bis - LUHBY A.L., BROQUIST H.P.

Detection and isolation of formimino glutamin acid from the urine in folic acid deficiency in humans
Proc. Soc. Exp. Biol.(N.Y.) 1959, 100 : 349

81 - MACKAY I.R.

Autoimmune serological studies in chronic gastritis and P.A.
Gut. 1964, 5 : 23

82 - Mac IVER J.E.

Megaloblastic anemias
Ped. Clin. N. Amer. 1962, 9 : 727

83 - Mc INTYRE P.A., HAHN R.

Genetic factors in predisposition to P.A.
Bull. Johns Hopkins Hosp. 1959, 104 : 309

84 - MAGNUS H.A.

The stomach in P.A.
Acta Haematol. 1960, 24 : 6

85 - MARKSON J.L., MOORE J.M.

Autoimmunity in P.A. and iron deficiency anaemia : complement fixation test using gastric mucosa
Lancet 1962, 2 : 1240

86 - MARKSON J.C., and MOORE J.M.

Thyroid auto antibodies in P.A.
Brit. Med. J. 1962 2:1352

87 - MASLOW W.C., DONNELLI W.J., KOPPEL D.H., SCHWARTZ S.O.

Observations on the use of Co 60 labeled vit. B 12 in the urinary excretion test
Acta Haemat. 1957, 18 : 137

88 - MAY C.D., NELSON E.N., LOWE C.V., SALMON R.S.

Pathogenesis of megaloblastic anaemia in infancy
Am. J. Dis. Child. 1950, 80 : 191

90 - MOLLIN D.L., BOOTH C.C., BAKER S.S.

The absorption of vit. B 12 in control subjects, in addisonian pernicious anaemia and in the malabsorption syndrome
Brit. J. Haematol. 1957, 3 : 412

91 - MOLLIN D.L., BAKER S.J., DONNACHI I.

Addisionian P.A. without gastric atrophy in young man
Brit. J. Haemat. 1955, I : 278

92 - MOLLIN D.L.

Gastric atrophy preceding P.A.
Lancet, 1955, 23 : 196

93 - MORSE W.I., COCHRANE W.A., and LANDEGAN P.

Familial hypoparathyroidism with P.A., steatorrhea and adrenocortical insufficiency
New England J. Med. I96I, 264 : 102

94 - MOSBECH J.

Heredity in P.A. : a probant study of the heredity and relationship to cancer of the stomach
Copenhagen I953 Munskgaard

95 - MOVITT E.R., MANGUIN J.F., COHEN J.I., and PORTER W.R.

Selective malabsorption of vit B 12 deficiency of factor (S) for absorption of vit B 12 in succus enterieus
Am. J. Med. Sc. I963, 245 : 699

96 - NAJMAN E., BRAUSIL B.

Megaloblastische anamie mit relapsen ohne achylia gastrica in Kindersalter
Ann. Paediat. I952, I78 : 47

97 - NEIMANN N., PIERSON M., MANCIAUX M.

Anemie de Biermer chez l'enfant
Arch Fr. Ped. I954, 11 : 361

98 - NEIMANN N., NAJEAN Y., SCIALOM C., BOULARD M., PIERSON M., BERNARD J.

Etude d'un cas d'anémie mégaloblastique de l'enfant avec excrétion anormale d'acide orotique
Nlle RFH I965, 3 : 445

99 - NJA A.

P.A. anemia in childhood
Acta Paediat. I949, suppl. 77 : 174

100 - OEHME J., HUNDESHAGEN H., WILLENBOCKEL U.

Uber die perniziose anemia des Kindes Zugheich ein Beitrag zur Branchbarkeit des urinexkretion testes nach Schilling
Z. Kinderheilk I962, 87 : 289

101 - PATTE S.C., BALDASSAIRE G., LORET J.

Etude immuno-électrophorétique des protéinuries normales et pathologiques
Rev. F. Et. Clin. et Biol. I958, 3 : 960

102 - PEARSON H.A., and coll.

P.A. with neurologic involvement in childhood, report of a case with emphasis on dangers of folic acid
J. of Pediatrics 1964, 65 : 334

103 - PETERSON J.C., and DUNN S.C.

P.A. in childhood
Am. J. Dis. Child. 1946, 71 : 252

114 - POHL C.

Ober perniziose anamie in Kindersalter
Monatschr f. Kinder. 1940, 84 : 192

105 - POLLAK V.E.

Antinuclear antibodies in families of patients with systemic lupus erythematosus
N.Engl. J. Med. 1964, 271 : 165

106 - POLONOVSKI C. et COLIN J.

Explorations biologiques pédiatrie
Exp. Sc. Fr. 1963

107 - QUINTO M.G., LEIKIN S.L., HUNG W.

P.A. in a young girl, associated with idiopathic hypoparathyroidism familial addison's disease and moniliasis
J. of Pediatrics 1964, 64 : 241

108 - RAMSEY C., HERBERT V.

Studies with IF antibody in P.A. serum
Clin Research 1963, II : 294

109 - RAMSEY C., HERBERT V.

Dialysis assay for IF and its antibody demonstration of species specificity of antibodies to human and hog IF
J. Lab. Clin. Med. 1965, 65 ! 143

110 - REISNER E.H., ROSENBLUM C., MORGAN M.C.

Urinary excretion of orally administrated Co60 labeled vit B 12 in normal subjects and patients with P.A. and sprue (asbtr)
Clin. Research Proc. 1954 2 : 56

111 - REISNER E.H., WOLFF J.A., Mc KAY R.S., DOYLE E.F.

Juvenile P.A.
Pediatrics 1951, 8 : 88

112 - REISNER J.D., ELLWORTH R.M.

Coexistent idiopathic hypoparathyroidism and P.A. in a young girl
Ann Int. Med. 1955, 43 : 1116

113 - RESNICK R.H., COLMAN R., LONDON A., RITCHER H.

Abnormal schilling test corrected by intestinal juice : report of a case
New England J. Med. 1963, 268 : 926

113 bis - ROYER P., HABIB R., MATHIEU H.

Problèmes actuels de néphrologie infantile
Ed. Med. Flammarion 1963 493 p.

114 - ROBERTSON E.G., WOOD L.J., JOSKE R.A.

Gastric atrophy with subsequent pernicious anemia and pronounced subacute combined degeneration of the cord
Lancet 1955, 2 : 69

115 - ROSENBLUM C. and WOODBURY D.T.

Co 60 labeled vitamin B 12 of high specific activity
Sciences 1951, 113 : 215

116 - ROSENZWEIG L., and BRUTON O.C.

P.A. in 8 years old girl : additionnal observations in case previously reported as nutritional anemia in infant respondind to purified liver extract
Pediatrics 1950, 6 : 269

116 bis - SALAZAR DE SOUZA et coll.

A malabsorçao de vitamina B 12 com proteinuria
Rev Protug. Ped. Puer. 1965, 12 : 1

117 - SCHWARTZ M.

I.F. inhibiting factor in serum of orally treated with P.A.
Lancet 1958, 2 : 61

118 - SCHWARTZ M.

I.F. antibody in serum from patients with P.A.
Lancet, 1960, 2 : 1236

119 - SCHILLING R.F.

I.F. Studies. II. Effect of gastric juice on urinary excretion of radioactivity after oral administration of radioactive vit B 12
J. Lab. Clin. Med. I953, 42 : 860

120 - SCHILLING R.F., CLABANOFF D.V., KORST D.R., MADISON W.S.

I.F. studies. III Further observations utilizing the urinary radioactivity test in subject with achlorhydria P.A. or a total gastrectomy
J. Lab. Clin. Med. I955, 45 : 926

121 - SHARPSTONE P., JAMES D.G.

P.A. and thyrotoxicose in a family study
Lancet I965, 1 : 246

122 - SIEVENS C.J.

Megaloblastic anemia in three years old child
Blood I964, 23 : 547

123 - SIURALA M., ERAMAA E., NYBERG W.

Pernicious anemia and atrophic gastritis
Acta Med Scand. I960, I66 : 213

124 - SLATER R.J., O'DOHERTY N.J., DE WOLFE M.S.

Studies on human proteinuria : the mechanism of postural proteinuria
Pediatrics I960, 26 : I90

125 - SPURLING C.L., SACKS M.S., JIZI R.M.

Juvenile P.A.
New England J. of Med. I964, 271 : 995.

126 - STIEGLITZ - EDWARD J.

Disturbances of renal function in P.A.
Arch Int. Med. I924, 33 : 58

127 - STEVENSON T.D., LITTLE J.A., LANGLEY L.

P.A. in childhood
New England J. of Med. I956, 255 : 1219

128 - STREIFF R.R., HERBERT V. and CASTLE W.B.

Evidence that R.F. may be vitamine B 12
Clin Research I964, 12 : 232

129 - SULLIVAN L.W., HERBERT V.

Studies on the minimum daily requirement for vitamine B 12
New England J. of Med. I965, 272 : 340

130 - SULLIVAN L.W., HERBERT V., CASTLE W.B.

In vitro assay for human IF
J. Clin. Invest. I963, 42 : 1443

131 - TAYLOR K.B.

Chronic atrophic gastritis and P.A.
Gastro entérology I96I, 41 : 147

132 - TAYLOR K.B.

Immune phenomena in P.A.
Gastro-enterology I963, 45 : 670

133 - TAYLOR K.B., ROITT I.M., DONIACH D., COUCHMAN K.G., SHAPLAND C.

Autoimmune phenomena in P.A. gastric antibodies
Brit. Med. J. I962, 2 : 1347

134 - TAYLOR K.B.

Inhibition of IF by PA sera
Lancet I959, 2 : 106

135 - TODD W.R.

Observations on the amino-aciduria in megaloblastic anemias
J. Clin. Pathol. I959, 12 : 238

136 - TRAEGER J., CREYSSEL et coll.

Valeur séméiologique de l'analyse électrophorétique des protéines urinaires
Marseille Med. I965, 10 : 793

137 - VEEGER W., ABELS J., HELLEMANS M., NIEWEG H.O.

Effect of sodium bicarbonate and pancreatin on absorption of vit B 12 and fat in pancreatic insufficiency
New England J. Med. I962, 267 : 1341

138 - VELDE K., ABELS J., HOEDEMAEKER Ph. ARENDO Ph.J., NIEWEG H.O.

Histological and secretory changes in stomach of patients with antoimmunity to gastric parietal cells
Lancet I964, 1 : 941

139 - VELDE K., ABELS J., ANDERS G.J., AREND A., HOEDEMAEKER P.J. NIEWEG H.O.

A family study of P.A. by an immunologic method
J. Lab. Clin. Med. I964, 64 : 177

140 - WAGGSTEIN P.H.D.

Case of perniciosiform anemia in child nineteen months old
Acta Med. Scand. I948, 131 : 547

141 - WATERS A.H., MURPHY M.E.B.

Familial juvenile pernicious anaemia study of hereditary basis of P.A.
Brit. J. Haemat. I963, 9 : 1

142 - WEAVER J.A., NEILL D.W.

Aminoaciduria in P.A. and subacute combined degeneration of the cord
Lancet.I954, 1 : 1212

143 - WHITESIDE M.G., MOLLIN D.L., COGHILL N.F., WYNN WILLIAMS A.

The absorption of B 12 and the secretion of hydrochloric acid in patient with atrophic gastritis
Gut. I964, 5 : 385

144 - WILKINS L.

The diagnosis and treatment of endocrine disorders in children and adolescents
2 ed. Springfield ill I957 Ch. C THOMAS Publisher p. 430

145 - WILLIAMS A.W., COGHILL N.F., EDWARDS F.

The gastric mucosa in P.A.: biopsy studies
Brit. J. Haemat. I958 4 : 457

146 - WILSON T.H.

Intestinal absorption of vit B 12
Physiol. I963, 6 : 11

147 - WILSON T.H.

Membrane transport of vitamine B 12
Medecine I964, 43 : 667

148 - WIMBLE L.D., COLE G.W., LESSNER H.E., HARDII S.Z.H., KALSER H.H.

Evidence for the fundic origine of IF an in vivo study
Ann. of Int. Med. I964, 60 : 877

149 - WHITAKER W.

Some effects of severe chronic anemia on circulatory system
Quarterly J. of Med. I956, 25 : 175

150 - WOLFF R., NABET P., DAVID F.

Utilisation de l'auto-historadiographie pour l'étude de l'absorption intestinale de la vitamine B 12
C.R. Soc. Biol. Paris I964, 158 : 869

151 - WOLFF R., NABET P.

Nouvelle méthode de dosage du F.I. dans le suc gastrique
Compte rendu Acad. I96I, 252 : 2473

152 - ZUELZER W.W., RUTZKY J.

Megaloblastic anemia of infancy
Pediatrics I953, 6 : 243

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION

OBSERVATION PERSONNELLE D'ANEMIE d'IMERSLUND-NAJMAN-GRASBECK

DIAGNOSTIC D'UNE ANEMIE MEGALOBLASTIQUE PRIMITIVE DE L'ENFANT

LES ANEMIES MEGALOBLASTIQUES DE L'ENFANT PAR AVITAMINOSE B 12 PRIMITIVE

- PREMIERE PARTIE : Anémie de Biermer Infantile
  - CHAPITRE I : Signes cliniques
  - Chapitre II : Problèmes génétiques
  - Chapitre III : Rappel du mécanisme de l'absorption de la vitamine B 12
  - Chapitre IV : Problèmes pathogéniques
  - Tableaux récapitulatifs : Signes cliniques
    Explorations gastriques
    Epreuves isotopiques
    Etude de la famille

- DEUXIEME PARTIE : Anémie d'Imerslund-Najman-Grasbeck
  - CHAPITRE I : Clinique
  - CHAPITRE II : Problèmes génétiques

- CHAPITRE III : Problèmes pathogéniques

- Tableaux récapitulatifs :

  - signes cliniques
  - Epreuves isotopiques et explorations intestinales

- CONCLUSIONS

- BIBLIOGRAPHIE.-

EDITIONS A.G.E.M.P.
8 RUE DANTE
- PARIS V° -
ODÉ 58-90